

UE5 - ENDOCRINOPATHIES : MÉTABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE ET PATHOLOGIES ASSOCIÉES (D.Borderie)

Cours 40 - 28/01

CALCIUM ET PHOSPHORE DE L'ORGANISME

- Le **calcium** et le **phosphore** sont les principaux constituants de l'os : **65%** du poids de l'os
- Les **os renferment** $\equiv$ **totalité calcium et phosphore** de l'organisme
- Rôle crucial des quantités mineures de calcium et phosphore dans le sang dans de nombreux processus biologiques
- Importance de **régulation homéostasie** calcium - phosphore

CALCIUM

Rôles physiologiques du calcium

Retrouvé sous 2 formes :

- **Sous forme de sels complexes** $\rightarrow$ **fonctions mécaniques** : constitution du tissu osseux (cristaux d'hydroxyapatite)
- **Sous forme ionisée** : **actions métaboliques** $\rightarrow$ **forme biologiquement active**
 - Transmission des influx nerveux
 - Contraction muscles cardiaque, lisse et squelettique
 - Perméabilité membranes cellulaires
 - Processus de sécrétion cellules endocrines
 - Médiation action hormones
 - Coagulation sanguine

Calcium sérique

La concentration sérique du calcium est d'environ **2,5 mmol/L** (100 mg/mL) .Sous 2 formes dans le sang circulant :

- **Diffusible** : 50% du calcium total dans le sang. Il est principalement **sous forme ionisé**. *Ce calcium diffusible comprend aussi d'autres éléments sous forme de sels de bicarbonates, phosphate ou citrate.* Le calcium diffusible peut être filtré au niveau glomérulaire.
- **Non diffusible** : **fixé à des protéines plasmatiques**, principalement fixé à l'**albumine**, une petite partie peut être fixée aux globulines

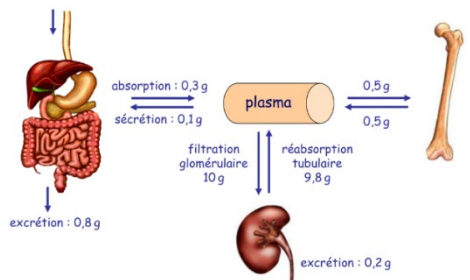
Il existe un équilibre entre ces 2 formes (diffusible et non diffusible) : **dépend du pH**. Déplace la fixation**Répartition du calcium** : principalement dans l'**os**. C'est un élément **intracellulaire**, très peu en extracellulaire

Cycle calcium

Les apports du calcium sont **alimentaires** : autour de **1g/jour** pour un adulte. *On recommande des apports plus importants chez les personnes âgées et chez les enfants.*Aliments contenant du calcium : **produits laitiers** : lait, yaourts, fromages...Au final on n'absorbe pas 1g de calcium car **80% de ces 1g (soit 0,8g) qui est excrété** dans le tube digestif.On **absorbe environ 30% du calcium** (0,3g) compensé par une **sécrétion de 0,1g** de calcium qui repasse dans l'intestin pour être éliminé dans les fèces.Les 30% de calcium absorbés sont distribués au niveau du **plasma** : $\rightarrow$ La plupart sert à un **« échange » au niveau du stock osseux** $\rightarrow$ **Filtration glomérulaire rénale** autour de 10g dont la plupart (9,8g) est **réabsorbé au niveau tubulaire**

Les hormones régulant le taux de calcium dans l'organisme agissent en régulant la réabsorption tubulaire de calcium

Puis on excrète 0,2 g dans les urines (la majorité du calcium est excrétée dans les matières fécales)



PHOSPHORE

Rôles physiologiques du phosphore

- **Constitution du tissu osseux à 85%**
- **Rôle dans le métabolisme cellulaire** :
 - Rôle tampon IC et urinaire des phosphates
 - Intervient dans la composition des acides nucléiques, phospholipides membranes
 - Source d'énergie chimique (ATP, GTP)
 - Stockage et libération d'énergie
 - Activation enzymes (PK)
 - Régulation de la glycolyse

Phosphates sériques

Le phosphore n'existe pas dans le sang, il est sous forme de PHOSPHATES DANS LE SANG

Dans le sang = phosphate inorganique sous 3 formes :

- **HPO_4^{2-}** : forme majoritaire (80%)
- H_2PO_4^- : très peu
- PO_4^{3-} : à l'état de traces

Cycle phosphore

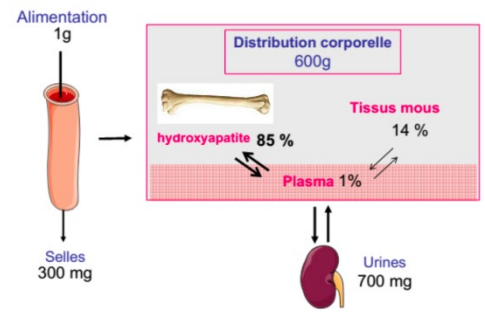
Les apports du phosphore sont **alimentaires**. Sur 1g de phosphore absorbé par voie alimentaire, seuls 300mg sont éliminés dans les selles.

Les **700 mg passent dans la circulation sanguine** pour être stockés :

- Principalement sous forme de **cristaux hydroxyapatite** dans l'**os** (85%)
- Sous forme de **macromolécules** dans les **tissus mous**

Une grande partie du phosphore est éliminée sous forme **urinaire**.

Ce sont des échanges équilibrés entre les zones de stockage (os): ce qui est libéré de l'os est compensé par les apports alimentaires.



L'HOMEOSTASIE PHOSPHO-CALCIQUE

3 sites de régulation qui sont régulés par 3 hormones : **intestin, os, rein** → **PTH, calcitonine, vitamine D3**

① TUBE DIGESTIF

Absorption : Calcium

Le **calcium** est absorbé au niveau du **duodénum**, régulé par la **1-25(OH)₂ vitamine D** : **forme active de la vitamine D = calcitriol**.

Ce qui favorise l'absorption du calcium :

Le **calcitriol** est une **hormone** qui **↑ l'absorption digestive du calcium**.
Le **pH acide** facilite l'absorption digestive du calcium

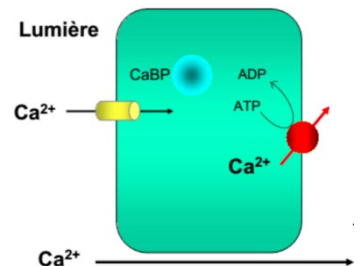
Ce qui limite l'absorption du calcium :

Certains aliments : formation de sels qui font précipiter le calcium dans le tube digestif

- **Aliments riches en phosphates**
- Présence de **phytates** : on en trouve dans les céréales complètes
- Présence **d'oxalates** : dans le thé, cacao, amandes, haricots verts...

Au niveau des entérocytes, 2 mécanismes impliqués dans l'absorption de calcium :

- **Mécanisme de diffusion passive** entre les jonctions des entérocytes. *Non régulé*
- **Mécanisme actif** faisant intervenir des transporteurs à la surface des entérocytes. Ils permettent la captation du calcium de la lumière intestinale vers l'intérieur de l'entérocyte. Puis en intracellulaire le calcium se fixe sur des **binding protéines** comme la calmoduline. Ces protéines sont importantes car sans elles il y aurait un gradient de calcium intracellulaire qui modifierait les voies métaboliques de ces cellules.



- Au pôle basal il y a des transporteurs qui permettent la sortie du calcium de l'entérocyte vers le milieu EC par des mécanismes actifs.
- Ces **transporteurs sont régulés par la vitamine D** : facilite l'expression des transporteurs à la surface du pôle apical des entérocytes, facilite la synthèse de binding protéines et donc l'absorption digestive de Ca²⁺
- Le **cortisol** : effet inverse : absorption limitée

Absorption : Phosphore

Le **phosphore** est absorbé au niveau du **jéjunum, iléon**.

L'absorption est dépendante de la **vitamine D3** mais absorption moins finement régulée que pour le **calcium**, donc l'absorption augmente si les apports alimentaires augmentent.

② REIN

Élimination : Calcium

La **plupart du calcium** non fixé aux protéines dans le sang est **filtré au niveau glomérulaire**. Une grande partie du calcium est **réabsorbé** au niveau du **tube contourné proximal** (la moitié du calcium filtré est réabsorbé). Puis au niveau de la partie haute de la **branche ascendante de l'anse de Henlé** (20-25% de réabsorption) et encore un peu de réabsorption (10%) au niveau du **tube contourné distal : zone importante**, régulée par des hormones : calcitonine, **PTH**

Élimination : Phosphore

La régulation se fait en partie par une **réabsorption au niveau rénal** : 90% des phosphates sont filtrés au niveau du glomérule et sont réabsorbés.

MAIS régulation moins fine que pour le calcium. Il y a un **taux maximal de réabsorption** : transporteurs saturables, seuil au-delà duquel la réabsorption ne se fait pas.

TmPi

③ OS

L'os a 2 fonctions :

- Fonction **mécanique** : le squelette est la charpente du corps (support et maintien du corps)
- Fonction **métabolique** : le squelette est un réservoir de calcium et de phosphates. *Les os interviennent aussi dans d'autres voies de régulation : production de certaines hormones qui interviennent dans la régulation très fine de la glycémie*

Pour assurer ces deux fonctions, l'os n'est **pas un tissu inerte mais vivant** : tissu innervé, vascularisé, **se renouvelle en permanence** tout au long de la vie. Ce renouvellement est possible grâce à des échanges entre le tissu osseux avec le compartiment sanguin. Il y a des pathologies qui correspondent à des dérèglements du remodelage osseux

L'os est constitué :

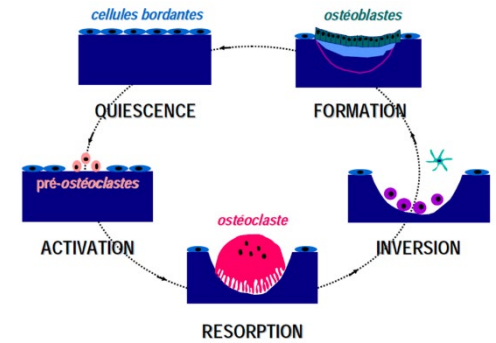
- Matrice minérale : **cristaux d'hydroxyapatite** qui permettent de solidifier l'os
- Partie protéique : principalement du **collagène de type I**

Le remodelage de l'os concerne ces deux parties de l'os.

Séquence de remodelage trabéculaire de l'os

Il y a une alternance de phases de formation osseuse/ phases de résorption de l'os :

1. Au départ : on part d'un os avec une **quiescence** : au-dessus (en périphérie) ce sont des cellules bordantes, le rectangle bleu foncé est la matrice (protéique+ minérale)
2. **Activation** : colonisation des cellules bordantes par des cellules mononuclées : des **cellules pré-ostéoclastiques**. Les **pré-ostéoclastes fusionnent entre-elles** cela aboutit à des **ostéoclastes**
3. **Résorption** : les **ostéoclastes** formés sont de grosses cellules plurinucléées. Cellules polarisées dont une partie **s'accroche à la matrice osseuse** avec des invaginations → permet d'augmenter la surface de contact avec la matrice osseuse. Dans les ostéoclastes il y a une **pompe à protons** qui permet de déverser des H^+ dans la partie en contact avec la matrice osseuse (microenvironnement acide). Les ostéoclastes sécrètent aussi des **enzymes : métalloprotéases** (cathepsines) qui clivent la partie protéique de la matrice osseuse → création d'une **lacune de résorption** qui se creuse dans l'os
4. **Inversion** : **inversion de cycle** : les ostéoclastes se détachent de la matrice et à la place il y a colonisation d'**ostéoblastes** qui vont synthétiser la nouvelle matrice (avec le calcium de la circulation sanguine et les phosphates)
5. **Formation** : d'un nouvel os jeune



Rôle des interactions ostéoblastes/ostéoclastes dans la différenciation ostéoclastique

Il y a des échanges entre les ostéoblastes (synthèse de l'os) et les ostéoclastes (dégradation de l'os) avec : l'ostéoblaste qui commande et l'ostéoclaste qui exécute.

- **L'ostéoclaste n'a pas de récepteurs aux hormones qui permettent la régulation, tous les récepteurs sont localisés sur l'ostéoblaste**

L'ostéoblaste sécrète **RANK ligand** qui se fixe sur son **rc RANK** à la surface des **pré-ostéoclastes** et des **ostéoclastes** : commande la **fusion des pré-ostéoclastes** pour former l'ostéoclaste et sur l'ostéoclaste il **active la résorption osseuse**. RANK ligand n'est pas suffisante pour permettre la différenciation de pré-ostéoclaste en ostéoclaste.

Il faut une autre molécule : **M-CSF** (facteur de croissance) qui en se fixant à son récepteur participe à la **transformation pré-ostéoclastes à ostéoclastes**

- **Présence de RANK Ligand + M-CSF = transformation de précurseurs ostéoclastiques vers l'ostéoclaste**

Il y a des médicaments qui agissent sur ces cibles pour bloquer la résorption osseuse

Osteoprotégérine (OPG) : protéine produite par les ostéoblastes, elle est capable de se fixer au récepteur de RANK ligand. **C'est un leurre : bloque l'action de RANK ligand. L'OPG a les effets inverses de RANK ligand**

- **Balance entre la production par l'ostéoblaste de RANK ligand pour activer la résorption osseuse et d'OPG qui bloque la résorption osseuse**

Une hormone qui active RANK ligand permet de favoriser la résorption et à l'inverse il y a des hormones qui permettent la production préférentielle d'OPG ce qui diminue/bloque la résorption osseuse :

- **Parathormone (PTH) et le calcitriol** : activent la résorption par activation de RANK ligand
- **Estradiol** : bloque la résorption osseuse en favorisant la production d'OPG

Lors de la ménopause, il y a une carence en œstrogènes = déséquilibre de la balance OPG/RANK ligand au profit de la production de RANK ligand = activation de résorption osseuse qui peut conduire à une ostéoporose

Résorption osseuse : processus physiologique compensé par la formation osseuse ≠ **ostéoporose** qui est une maladie : perte d'os (résorption sans formation osseuse après)

LES HORMONES REGULATRICES

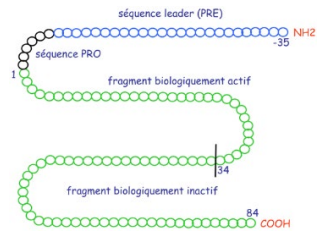
PTH (PARATHORMONE) : HYPERCALCEMIANTE et HYPOPHOSPHOREMIANTE

Hormone produite par des glandes : les **parathyroïdes** : 4 petites glandes autour de la thyroïde, taille d'un gros grain de riz.

Structure de la PTH

Hormone protéique de 84 aa et comme toutes les hormones protéiques, elle est synthétisée sous la forme d'une pré-pro-hormone. La pré-pro-hormone est synthétisée dans le RE, coupure de la séquence leader puis maturation dans le golgi : séquence pro est éliminée → PTH mature de 84aa (en vert)

Partie biologiquement active : les 7 premiers aa au niveau N-ter



Synthèse de la parathormone

Le gène est localisé sur le **chromosome 11**. Un ARNm PTH code pour une pré-proPTH, le clivage de la partie signal donne la proPTH, puis donne la PTH mature **stockée dans des granules de sécrétion**. Qd il y a stimulation, les granules libèrent la PTH dans le sang.

Métabolisme de la parathormone

- Activité biologique portée par les 7 premiers aa
- Demi-vie brève : 2-3 min
- Dégradation hépatique, un peu rénale et cellules cibles
- **Nombreux fragments de dégradation circulants de durée de vie +/- longue, inactifs (s'accumulent dans l'IRC)**
Élément régulé = élément régulateur = Ca^{2+} : l'un régule l'autre : Ca^{2+} /PTH

Régulation de la parathormone

Régulation aiguë : modification de la concentration en Ca^{2+} aiguë

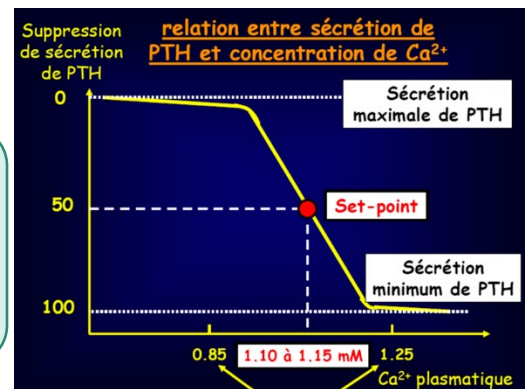
1,10-1,15mM : valeurs de Ca^{2+} ionisé

Courbe avec set-point : une toute petite variation de calcium entraîne une modification de la sécrétion de PTH.

- Une $\uparrow$ de la calcémie bloque la sécrétion de PTH
- Une $\downarrow$ de la calcémie augmente la sécrétion de la PTH

Le but est de maintenir la calcémie dans les valeurs normales

La PTH est déjà synthétisée et stockée dans les granules, donc une modification de la calcémie entraîne une réponse immédiate.



Activation aussi de la transformation de la pro-PTH en PTH par activation d'enzymes qui vont cliver la pro-PTH et ainsi renouveler le stock de PTH dans les granules dans le cas d'une diminution de la concentration en calcium

Régulation chronique : modification de la concentration en Ca^{2+} chronique

S'il y a une baisse chronique de la concentration en calcium, il y a une activation de la transcription du gène pour réactiver la voie de synthèse

Réponse des cellules parathyroïdiennes

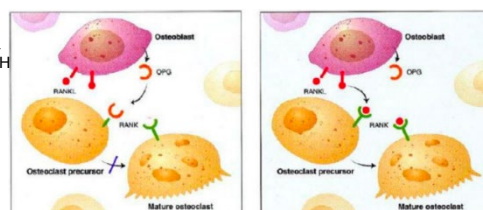
- **Régulation très rapide** grâce à un rc sur les cellules de la parathyroïde sensible au calcium.
- Récepteur avec un très grand domaine extracellulaire sur lequel se fixe le calcium.
- Qd la concentration en calcium est diminuée, il y a moins de calcium qui se fixe au rc, ce qui va activer le récepteur qui va activer les voies de synthèse de la PTH.
- A l'inverse, qd il y a bcp de calcium qui se fixe au rc, il y aura un effet inhibiteur du récepteur qui va bloquer la sécrétion de PTH

Actions de la parathormone sur l'os

Elle agit sur la réserve de calcium de l'organisme : activation de la résorption de l'os. L'activation de la résorption osseuse passe par les ostéoblastes (**pas de récepteur à PTH sur ostéoclastes**).

- **La PTH se fixe sur son rc sur les ostéoblastes, ce qui va $\downarrow$ la production d'OPG et $\uparrow$ la production de RANK ligand.**

Puis RANK ligand se fixe sur son récepteur à la surface des ostéoclastes et précurseur ostéoclastes → résorption osseuse

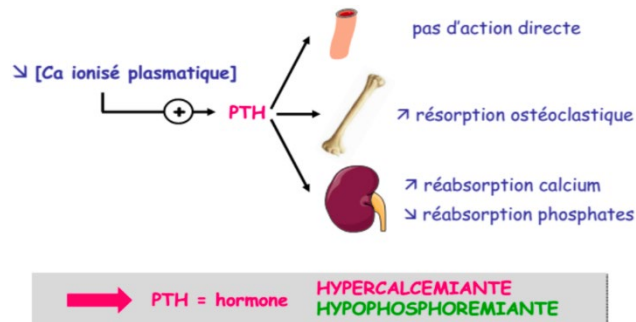


Augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium : diminution primaire de la calciurie puis augmentation de la calciurie par l'hypercalcémie induite par la PTH
 Diminution de la réabsorption tubulaire des phosphates :
 Augmentation de la phosphaturie
 Augmentation de l'activité 1alpha hydroxylase du tube contourné proximal :
 augmentation du calcitriol

Actions de la parathormone au niveau rénal

En résumé

- La PTH se fixe sur la partie distale du tube contourné et **facilite la réabsorption tissulaire du calcium** : calcium bas dans les urines et calcium monte dans le sang
- **PTH ↓ la réabsorption tubulaire des phosphates** : donc **↑ de la phosphaturie** (dans les urines)
- **↑ Activité de l'enzyme qui transforme le calcidiol en calcitriol** (vit D active) et vit D active, facilite l'absorption du calcium



VITAMINE D : HYPERCALCEMIANTE et HYPERPHOSPHOREMIANTE

Attention c'est une hormone et pas une vitamine

Biosynthèse

La vitamine D est de structure **stéroïdienne** (dérivé du cholestérol). On la retrouve dans le sang fixée à une protéine (vitamine D binding protéine).

La vitamine D est synthétisée à partir d'un **précurseur** : le **cholécalférol**, qui peut venir de :

- La **peau** : au niveau des kératinocytes on retrouve la **7-dehydrocholestérol** qui sous l'action des UV fabrique du cholécalférol
- L'**alimentation** : fournit directement le cholécalférol

Le cholécalférol formé par ces 2 voies passe dans la **circulation sanguine** et va au niveau du **foie** où il subit une **hydroxylation** en 25 → **25-OH cholécalférol** = **calcidiol**. Puis le calcidiol est transféré au niveau du **rein**.

À ce niveau il peut y avoir deux hydroxylations :

- En position **1** qui donne la : **1-25-(OH)₂-cholécalférol** = **calcitriol** : **SEULE molécule active**
- En position **24** qui donne la : **24-25-(OH)₂-cholécalférol** = **molécule n'ayant aucune activité biologique**

La **1-24-25-(OH)₂-cholécalférol** existe aussi en faible quantité, elle n'est pas active, c'est un **métabolite inactif** du calcitriol

Le calcidiol est une forme de réserve donc elle a une demi-vie longue = 15 jours et le calcitriol a une demi-vie de 5 heures.

Régulation de la synthèse de calcitriol

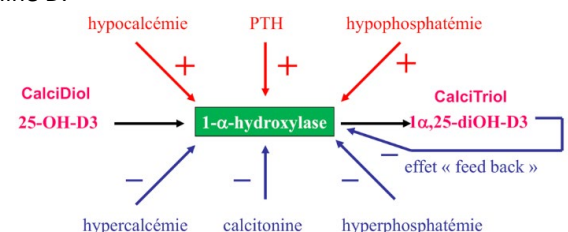
Régulation de l'étape hépatique :

- En cas de **carence en vitamine D**, il y a une **affinité de la 25 hydroxylase** qui est **augmentée** pour son **substrat**
- **Pas de rétrorégulation de la 25 hydroxylase** : s'il y a beaucoup de substrat, il n'y a pas un freinage de cette étape
- **Interférences avec des inducteurs des CYP450** : ↓ l'hydroxylation de la vitamine D.

Régulation de l'étape rénale :

La régulation se fait sur l'enzyme : **1-alpha-hydroxylase** : on peut l'activer ou l'inhiber :

Cette enzyme va permettre la formation de vitamine D active



Rétrocontrôle = « feed back » négatif : quand l'organisme produit beaucoup de calcitriol

En fonction de la concentration de calcium, la 1-alpha-hydroxylase et la 24-alpha-hydroxylase **fonctionnent en miroir** :

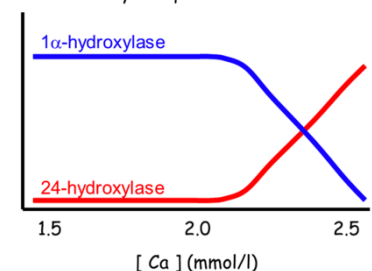
- Si **hypercalcémie** : il y a une **↓ de 1-hydroxylase** (aboutit à calcitriol) et au contraire **↑ de la 24-hydroxylase** (donne molécule inactive)
- Si **hypoalcémie** : il y a une **activation de la 1-hydroxylase** et blocage de la 24-hydroxylase

Effets biologiques de la vitamine D

C'est un stéroïde donc il a des **récepteurs nucléaires**

- Au niveau de l'intestin : **facilite l'absorption du Ca, Ph et Mg**
- Au niveau du rein :
 - **Facilite la réabsorption du calcium**
 - **Effet synergique avec la PTH** : hypercalcémiant et hypocalciurinant
 - **↑ Réabsorption de phosphates et diminue la phosphaturie**

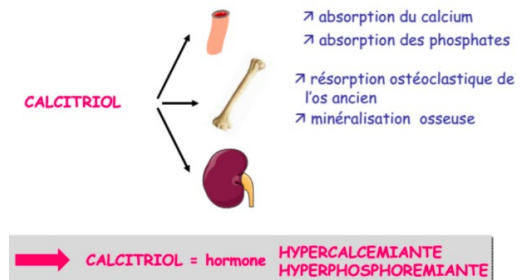
Activité enzymatique



- Au niveau de l'os :
 - **Facilite la minéralisation**, fixe le **calcium** sur l'os : stockage
 - Mais si **excès de vitamine D** : **effet inverse** : ↑ résorption ostéoclastique, action en synergie avec la PTH = **facilite la mobilisation** du calcium de l'os
- Résultante : bilan du Ca positif, homéostasie du Ph**

En résumé

Rôles de la vitamine D : sur la minéralisation osseuse



CALCITONINE : HYPOCALCEMIANTE

Structure de la calcitonine

La calcitonine est produite au niveau de la **thyroïde** par les **cellules C** : cellules autour des follicules. Petit peptide de 32 aa. La calcitonine ressemble beaucoup au peptide CGRP mais n'ont rien à voir sur le plan biologique. *Le CGRP intervient dans les transmissions nerveuses au niveau du SN.*

Synthèse de la calcitonine

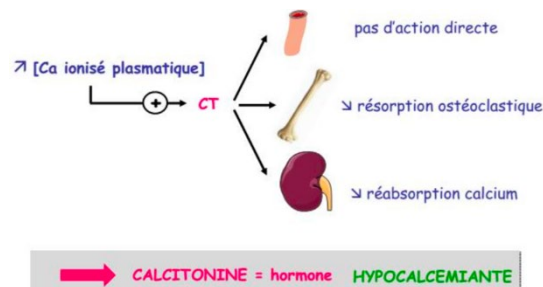
La calcitonine est produite par un gène localisé sur le **chromosome 11** (comme PTH) → ARNm → Pré procalcitonine → Pro-calcitonine → calcitonine qui est stockée dans des granules de sécrétion.

Action de la calcitonine

L'action de la calcitonine est fine, effets ménagers.

Qd la concentration en calcium est augmentée il y a production de calcitonine qui agit en diminuant la résorption ostéoclastique et diminue la réabsorption calcique au niveau rénal.

Résumé :



Autres hormones régulatrices du métabolisme phosphocalcique

Hormone	Action
Hormone de croissance GH	Permet la formation osseuse via IGF1, intervient pendant la croissance
Hormones thyroïdiennes	L'hyperthyroïdie est une cause d'hyper-résorption osseuse
Œstrogènes Androgènes	Maintien balance OPG/ RANK ligand, facilite synthèse OPG par ostéoblastes
Glucocorticoïdes	Bloquent la formation osseuse <i>il faut une imprégnation à long terme</i> , + résorption osseuse
Pour ceux qui passent l'internat FGF 23	(Fibroblast Growth factor 23), l'hormone qui contrôle la phosphatémie Petit peptide de 251 aa synthétisé majoritairement par les ostéocytes. Les ostéocytes sont des cellules dans l'os qui ont mûruré, cellules emprisonnées dans la matrice osseuse. Elles jouent un rôle important dans la régulation fine du remodelage osseux. <u>Effet physiologique du FGF 23: hypophosphatémiant</u> via ○ ↑ de l'excrétion rénale des phosphates ○ ↓ de l'absorption digestive intestinale des phosphates ○ Inhibition de la synthèse rénale de calcitriol (effet indépendant de la PTH et des phosphates) <u>Régulation</u> • Calcitriol : stimule la production de FGF 23 • Hyperphosphatémie : stimule sa production aussi En cas d'IRC sévère, il y a une hyperphosphatémie ce qui conduit à une ↑ de la production de FGF 23

Pathologies du métabolisme phospho-calcique

Variations pathologiques du calcium

HYPERCALCEMIE

- On définit une hypercalcémie pour toute valeur de **calcium total sanguin > 2,6 mmol/L**
- Attention à l'**hyperprotidémie** : on mesure le calcium total or seul le calcium biologiquement actif a un effet.
- Les **signes cliniques** d'une **hypercalcémie** sont dus à l'**hypercalcémie ionisée** donc le mieux est de **doser le calcium ionisé**.
- Hypercalcémie ionisée** si $\text{Ca}^{2+} > 1,3 \text{ mmol/L}$
- Le **pronostic vital** du patient est **engagé** si **calcium total > 3 mmol/L**

Les signes d'hypercalcémie

Digestifs	Pas spécifique : douleurs abdominales, anorexie, vomissements, ralentissement du transit, ulcère gastrique
Neurologiques	Faiblesse musculaire, asthénie psychique, dépression, convulsions, coma
Cardiaques	Mettent en jeu le pronostic vital du patient, à l'ECG : onde QT court, T amples. Signes caractéristiques à l'ECG Une hypercalcémie très élevée > 3,5 mM peut entraîner la mort par fibrillation ventriculaire
Rénaux	- Syndrome polyuropolydipsique - Hypokaliémie : échange entre le potassium et le calcium - Alcalose métabolique - Insuffisance rénale - Pour des calcémies plus modérées : lithiases calciques = calculs de calcium qui précipitent dans les voies rénales
Articulaire	Chondrocalcinose : cristaux en bâtonnets qui se déposent au niveau des articulations, en particulier au niveau des genoux (<i>aussi appelée pseudo-goutte mais aucun rapport avec la goutte</i>)
Calcifications métastatiques	Au niveau de la peau avec prurit, pancréas avec pancréatites, cornée, rein, vaisseaux

Étiologies des hypercalcémies

Hyperparathyroïdies primitives

Ce n'est pas les plus fréquentes

Les glandes parathyroïdes peuvent donner des formes bénignes : adénome ou hyperplasie : les glandes sécrètent de la PTH de façon non régulée.

Hyperparathyroïdies III : apparaît dans l'IRC : auto-immunisation sur une hyperparathyroïdie II (primaire + secondaire = tertiaire)

Les signes cliniques : souvent asymptomatique, mais parfois :

- Signes **urologiques** : calculs rénaux (coliques néphrétiques à répétition), dan IRC : néphrocalcinose
- Signes **osseux** : résorption osseuse importante, kystes, douleurs
- Formes ectopiques (beaucoup moins) : cornée, pseudo-goutte, paroi des gros vaisseaux

Biologie : fait le diagnostic

- Hypercalcémie** : Ca^{2+} total ↑
- PTH** : ↑

Physiologiquement, si la calcémie est augmentée, la PTH est basse, dans ce diagnostic **les 2 sont augmentés**

On retrouve dans la biologie d'une hyperparathyroïdie primitive les signes d'une ↑ de la PTH :

- Diminution des phosphates sanguins**
- Augmentation des phosphates urinaires** (car hypophosphatémiant = hyperphosphaturiant)
- Calcium urinaire augmenté** : Saturation des capacités de réabsorption du calcium
- Augmentation de calcitriol** : augmente par l'effet de la PTH au niveau rénal
- Augmentation des phosphatases alcalines** : activation du remodelage osseux
- Acidose hyperchlorémique (rare)

Imagerie : aucun intérêt pour le diagnostic, utile au chirurgien pour définir le type d'anesthésie (locale ou générale) et localiser les adénomes. On peut évaluer le retentissement de l'hyperparathyroïdie au niveau osseux en faisant des radios osseuses. On mesure la masse osseuse par ostéodensitométrie.

Ne pas confondre : l'hyperparathyroïdie primitive et hyperparathyroïdie secondaire :

Hyperparathyroïdie primitive : Ca^{2+} et PTH ↑

Hyperparathyroïdie secondaire : PTH ↑ et Ca^{2+} bas

Anomalies du calcium sensor

Ce sont des anomalies du récepteur au calcium. Il y a des mutations de ce récepteur :

- Hypercalcémies familiales bénignes : aucune conséquence pathologique, ni clinique. C'est une mutation inactivatrice
- Hyperparathyroïdie néonatale sévère : formes homozygotes
- Formes acquises auto-immunes

C'est une **hypercalcémie** par absence de freination de la sécrétion de PTH : **PTH inappropriée par rapport à la calcémie**.

Il y a aussi une **hypocalciurie** par absence d'inhibition de la réabsorption rénale.

Cancers

La PTH est diminuée

Ce sont les formes les plus fréquentes d'hypercalcémies : **la première chose à faire face à une hypercalcémie → vérifier s'il n'y a pas d'ATCD de cancer**

Beaucoup de cancers peuvent donner des hypercalcémies : myélome, bronches, sein, rein, lymphomes.

Ne veut pas forcément dire qu'il y a des métastases osseuses :

- Les métastases osseuses vont lyser la matrice osseuse ce qui fait monter la calcémie
- Aussi hypercalcémies propres aux mécanismes des cancers sans métastases :
 - Sécrétion par les cellules cancéreuses d'un peptide : PTHrp qui a les mêmes effets biologiques que la PTH, se fixe sur les récepteurs de la PTH et active la résorption osseuse ce qui ↑ la calcémie. Dans les lymphomes, cancers bronchiques, cancers du rein etc.
 - Activation de cytokines pro-inflammatoires qui activent les ostéoclastes. Ex : myélomes (hypersécrétion IL-6)

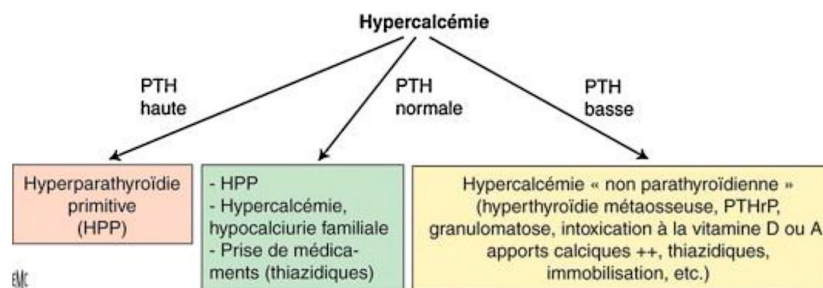
Biologie

- **Calcémie ↑**, calciurie un peu augmentée
- **↓ de la PTH** : car pas d'anomalies sur les parathyroïdes
- **↑ de PTHrp** dans la plupart du temps, ↑ IL-6 si myélome
- **↑ des marqueurs du remodelage osseux**

Autres causes

- **Hypervitaminose D** : prise excessive de vitamine D ou **granulomatoses** de type sarcoidose = cellules ayant l'1-alpha hydroxylase et donc la vitamine D est tout de suite transformée en calcitriol. Mêmes effets qu'une intoxication à la vitamine D : **calcémie augmentée, vitamine D augmentée, PTH effondrée**
- Immobilisation prolongée en apesanteur : astronautes
- **Maladies endocriniennes** : hyperthyroïdie, insuffisance rénale
- **Syndrome de Burnett** : maladie des buveurs de lait (maladie ancienne)
- **Médicaments** : sels de calcium, diurétiques thiazidiques (facilitent réabsorption du Ca), vitamine A

Récapitulatif des causes d'hypercalcémies



La calcémie et le PTH doivent être dosés en même temps, le même jour

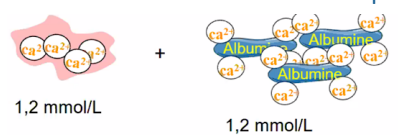
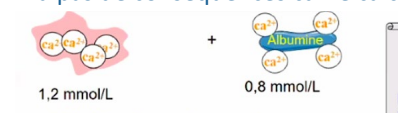
HYPOCALCEMIE

On définit une **hypocalcémie** si la valeur de **calcémie totale < 2,2 mmol/L**

On **interprète toujours la calcémie en fonction de la protidémie ou mieux de l'albuminémie** car le calcium est sous 2 formes et une seule de ces formes est active. La forme fixée aux protéines n'a pas d'activité.

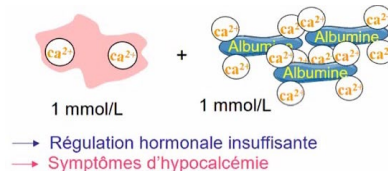
- Si la calcémie totale et l'**albumine sont bas**, la **calcémie ionisée est normale** : pas de signes d'hypocalcémie
- Si la calcémie totale est basse et l'**albumine est normale**, il y a une part du calcium qui se fixe aux protéines qui est normale mais le **calcium libre est diminué** : **signes d'hypocalcémie**

L'idéal serait de doser le calcium ionisé (biologiquement actif) mais ne se fait pas dans tous les laboratoires

Situation normale	50% de Ca sous forme ionisée libre et 50% de Ca fixé aux protéines (albumine)  1,2 mmol/L + 1,2 mmol/L CR d'analyse Ca = 2,4 mmol/L Alb = 47 g/L Résultats normaux
Hypocalcémie et albumine basse	La forme calcium ionisée est normale, le calcium fixé à l'albumine diminue donc au total on trouve une hypocalcémie mais qui n'a pas de conséquences car le calcium actif est normal  1,2 mmol/L + 0,8 mmol/L → Régulation hormonale normale → Aucun symptôme d'hypocalcémie CR d'analyse Ca = 2 mmol/L Alb = 27 g/L Hypoalbuminémie hypocalcémie calcium ionisé normal

Hypocalcémie et albumine normale

Le calcium ionisé est bas : comme c'est le calcium actif, il y aura des signes cliniques = vraie hypocalcémie



CR d'analyse
Ca = 2 mmol/L
Alb = 47 g/L
hypocalcémie
calcium ionisé bas

Signes d'hypocalcémie

Les signes aigus : crise de téτανie

- **Troubles neuromusculaires** avec des paresthésies, hypoesthésies, hyperexcitabilité (contractions involontaires, fasciculations), convulsions. Main d'accoucheur : contraction des doigts typique d'une crise de téτανie
- EMG : **modification du tracé de l'EMG** : baisse du seuil d'excitabilité
- ECG : **QT long, torsade, hypotension**



Ne pas confondre la crise de téτανie et la spasmophilie (mécanisme physiopathologique différent)

Les signes chroniques :

- Cataracte
- Troubles trophiques peau et phanères
- Troubles psychiques (dépression, démence)

Étiologies des hypocalcémies

Déficit/ carence en vitamine D

- Par défaut d'apport (rare)
- Défaut d'exposition solaire
- Défaut de synthèse calcitriol : barbiturique, maladie rénale
- Malabsorption digestive (maladie cœliaque, chirurgie digestive...)
- Alcoolisme chronique

Biologie

- **Hypocalcémie, diminution des phosphates** et diminution calcium urinaire
- **Augmentation PTH**
- **Diminution vitamine D plasmatique**

Les conséquences sont osseuses : **défaut de minéralisation** :

- Enfant : **rachitisme**
- Adulte : **ostéomalacie**

Rachitisme : forme arquée des jambes caractéristique « cowboy »

Strie de looser milkman chez l'adulte



Rachitisme



Strie de looser milkman

Hypoparathyroïdie pas fréquente

- Cause chirurgicale
- Cause idiopathique
- Hypomagnésémie sévère

Biologie

- **Hypocalcémie, augmentation des phosphates, effondrement de la PTH**

Anomalies du calcium sensor

Hypocalcémie hypercalciurique

Il y a une **mutation activatrice** du récepteur ce qui inhibe la sécrétion de la PTH et la réabsorption de Ca^{2+} d'où **hypercalciurie inappropriée** et PTH inappropriée

Pseudohypoparathyroïdie : résistance à la PTH

La synthèse de la PTH se fait correctement.

- Le récepteur peut être insensible à l'AMPC et donc pas de relai intracellulaire de la fixation de la PTH sur son récepteur
- Mauvaise sécrétion d'AMPC
- PTH constitutionnellement anormale

Biologie

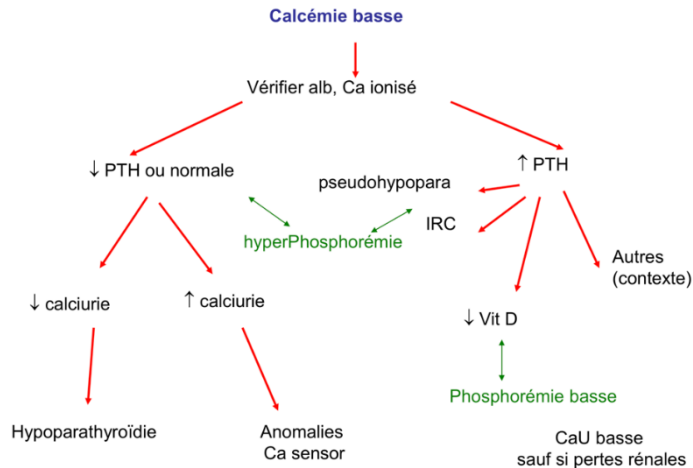
- **Hypocalcémie, ↑ des phosphates, ↑ PTH**

Autres

- **Insuffisance rénale chronique** : **hypocalcémie, hyperphosphatémie, ↓ 1-25(OH)2D3, ↑ de PTH secondaire**
- **Pancréatites aiguës** : sécrétion anormale d'enzymes digestives (lipase), il y a des molécules négatives qui chélatent le calcium et bloquer l'absorption digestive du calcium

- **Cancer médullaire de la thyroïde**
- **Accrétion osseuse post hyper para ou hyperthyroïdie (hungry bone syndrome)** : activation transitoire de la résorption osseuse après une chirurgie de patient ayant une hyperparathyroïdie primitive

Récapitulatif des hypocalcémies



Variations pathologiques des phosphates

HYPERPHOSPHATEMIES

Les signes cliniques

Hyperphosphatémie > 1,45 mmol/L. Calcifications au niveau du rein, pancréas, peau, vaisseaux, articulations

Les causes

Augmentation des apports :

- Hypercatabolisme (infection, effort musculaire intense)
- Administration excessive de vitamine D : transitoire
- Fractures multiples

Baisse de l'excrétion urinaire :

- Hypoparathyroïdie, acromégalie
- Insuffisance rénale

HYPOPHOSPHATEMIES

Si phosphates < 0,77 mmol/L

Signes cliniques

- **SNC**: paresthésies, tremblements, irritabilité, encéphalopathie avec confusion et convulsions
- **Faiblesse musculaire**
- **Cardiaques**: atteinte de la contractilité myocardique
- **Respiratoire**: ↓ contractilité du diaphragme
- **Atonie intestinale**
- **Os**: ↑ résorption osseuse, ostéomalacie
- **Rein** : acidose par diminution de l'excrétion acide (AT)
- **Anémie hémolytique**

Causes

Transfert : alcalose respiratoire aiguë, acidocétose...

Diminution de l'absorption intestinale de phosphates :

- ↓ de l'apport en phosphates peut être dû à des diarrhées
- Les antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium

Augmentation de l'excrétion urinaire :

- Hyperparathyroïdie
- Déficit en vitamine D
- Syndrome de Fanconi (anomalies TCP)
- Diurétiques

Exploration du métabolisme phosphocalcique

- Pour le bilan phosphocalcique en première intention :
 - Dosages sanguins : on dose d'abord le **calcium**, les **phosphates (0,8-1,4 mmol/L)**, **PTH**
 - Dosages urinaires : **calciurie des 24h**, **phosphaturie des 24h** (répétée 3 jours car dépend de l'alimentation). **Rapports de NORDIN** (recueil urines du matin pendant 2h)

Calciurie	→ L'augmentation de ces rapports est en faveur d'une résorption osseuse accrue
Créatininurie	
Phosphaturie	
Créatininurie	

- Puis on regarde la fonction rénale : si la fonction rénale est normale → on dose la créatinine, on détermine la clairance de la créatinine

- Pour interpréter la calcémie totale on tient compte de la protidémie ou de l'albumine grâce à des formules. **Le mieux est le dosage du calcium ionisé**

$$\text{Calcémie corrigée} = \frac{\text{Calcémie mesurée}}{0.55 + (\text{protidémie (g/L)} / 160)}$$

ou mieux de l'albuminémie

$$\text{calcémie corrigée} = \text{calcémie mesurée} + (40 - \text{albumine}) \times 0,015$$

- On peut aussi doser des **marqueurs de la résorption osseuse** = marqueurs de pontage du collagène : dosage du **noyau pyridinium** ou **désoxypyridinium** ou dosage de fragments de dégradation du collagène = télopeptides du collagène : **crosslaps** (CTx) et **NTx**. Ils sont libérés dans la circulation sanguine après dégradation du collagène puis excrétés dans les urines
- **Dosage de la formation osseuse** :
 - **Phosphatases alcalines** : pas spécifique de l'os (aussi au niveau du foie) : manque de spécificité et de sensibilité
 - **Ostéocalcine** : protéine qui s'incorpore dans la matrice osseuse pour fixer le calcium. Bon marqueur de synthèse osseuse
 - **Peptides d'extension N (PINP) et C (PICP) terminaux** : issus du clivage du pro-collagène au collagène

Perturbations métaboliques de l'os

OSTÉOPOROSE : perte de la masse osseuse mais toujours le même ratio entre la masse minérale et la masse protéique

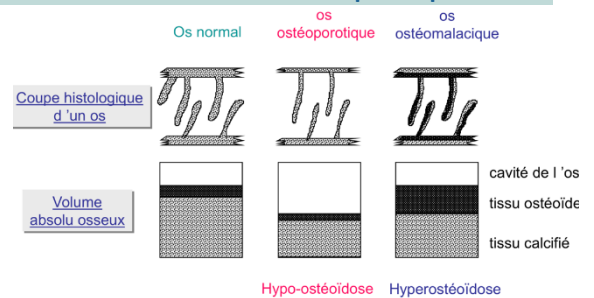
❖ Touche que les **adultes**, la plupart du temps survient après la ménopause. Il y a aussi des ostéoporoses secondaires : hypercorticisme iatrogène, syndrome de Cushing, immobilisation prolongée

Clinique : passe souvent inaperçue, indolore. Il y a des tassements vertébraux, fractures (col du fémur)

Radiologie : déminéralisation osseuse diffuse. Mesure de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie qui est très diminuée

Biologie : bilan phosphocalcique standard normal. Bilan perturbé dans les ostéoporoses secondaires

OMS : *masse osseuse abaissée à - 2,5 T score = ostéoporose. Un score entre -1 et -2,5 : ostéopénie, score supérieur à -1 : os normal*



OSTÉOMALACIE : masse globale peu diminuée, masse minérale ↓ par rapport à l'os normal compensé par un tissu ostéoïde (tissu protéique qui ne fixe pas le calcium) et donc fragilité osseuse.

❖ Correspond au rachitisme chez l'enfant

Étiologie : carence en vitamine D. Curable par l'apport de vitamine D, mais il existe des rachitismes vitamino-résistants qui sont dus à des anomalies de récepteur à la vitamine D

Clinique : souvent rien, parfois des douleurs osseuses, des déformations osseuses

Radiologie : chez l'enfant décalcifications importantes, chez l'adulte : fissures ou stries de looser-milkman

Biologie : hypocalcémie, hypophosphorémie, hypocalciurie, hypovitaminose D

MALADIE DE PAJET

Maladie qui correspond à un **remaniement osseux excessif et anarchique** aboutissant à une **désorganisation de la structure osseuse et à une désorganisation de la morphologie osseuse**

Étiologie : mal connues : cause virale ? mutation ?

Clinique : le plus souvent asymptomatique, si symptômes : douleurs osseuses, déformation d'un membre

Radiologie : hypertrophie osseuse. Les os atteints : bassin, crâne, os longs, rachis

Biologie : **élévation des PAL, ↑ PIP et PINP**, dans les urines : **↑ hydroxyproline, NTX**

La maladie évolue en 2 phases :

- ① Phase initiale d'ostéolyse progressive avec déminéralisation
- ② Phase secondaire de reconstruction d'un os dystrophique « scléreux » : épaississement cortical, épaississement trabéculaire, élargissement de la pièce osseuse, déformation de la pièce osseuse

UE5 ENDOCRINOPATHIES - AXE THYROÏDIEN : Physiologie, régulation pathologie et exploration (JG)

I/EMBRYOLOGIE

- La thyroïde se forme de façon très précoce
 - Au stade **3-4^e semaine de grossesse** : stade de 3 feuillettes et à partir de ces 3 feuillettes (endoderme), il y a formation du **tractus gastro-intestinal primitif** => **ébauche de la thyroïde à partir du plancher du pharynx primaire**, elle est constituée de cellules qui se développent = **thyrocytes**. La glande s'ébauche et migre
 - Puis **migration à la base du cou** et sera en place à la fin de la 10 SG (fin du 1^{er} trimestre = fin de l'embryogenèse, 2^e ou 3^e T => acquisition des fonctions)
 - Il peut y avoir de l'hypothyroïdie congénitale : 2 étiologies
 - Absence** de développement de la glande = **Athyroïse**
 - Mauvaise migration** (pas située à la base du cou) = **Ectopie** (soit au niveau de la langue ou dans le médiastin)
- Cette thyroïde va être colonisée par des **cellules parafolliculaires** qui vont synthétiser la calcitonine (marqueur d'une forme grave de cancer de la thyroïde = cancer médullaire)

FŒTUS

Une fois la glande mise en place, elle commence à fonctionner (sécrétion) à la fin du 1^{er} trimestre

L'élément indispensable à la **synthèse des hormones thyroïdiennes** est **l'iode**

- Apport d'iode par la mère puis passage dans le placenta

Tant que la glande de fœtus n'est pas totalement fonctionnelle (*durant toute la vie fœtale*), on a un **transfert à minima de T4 maternelles** (important à expliquer à une femme enceinte qu'il faut qu'elle soit équilibrée en T4) même s'il présente une hypothyroïdie congénitale (absence de glandes ou mauvaise utilisation) => **cet apport par la mère couvre le manque neurologique**. Le diagnostic se fait à la naissance car plus de placenta (plus d'apport en T4) → supplémenter le nné en T4 (médocs)

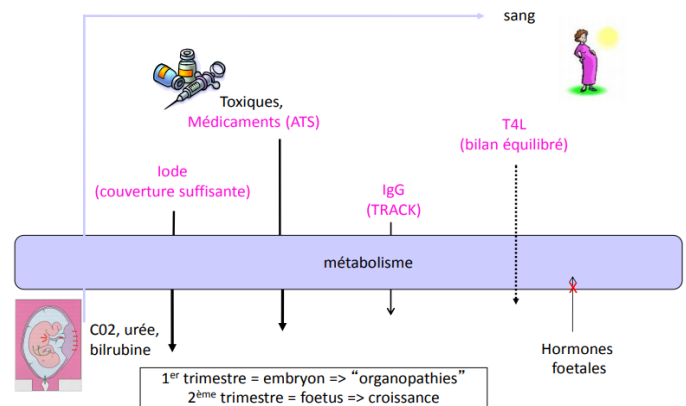
Lorsque tout est fonctionnel → **mise en place de l'axe thyroïdienne** :

- Hypothalamus sécrète de la TRH → stimule l'hypophyse → synthèse TSH → stimule la thyroïde → synthèse T4

Au cours de la vie fœtale l'axe mature progressivement mais **la seule chose qui n'est pas mature c'est le rétrocontrôle de cet axe**.

GROSSESSE ET THYROÏDE EMBRYOFOETALE

- On a toujours chez la femme enceinte une **carence en iode** → donc il faut toujours dire à une femme enceinte qu'elle doit avoir une bonne couverture en iode (sel de cuisine)
- Certaines femmes peuvent développer la maladie de Basedow, pour laquelle on les traite par des antithyroïdiens de synthèse (ATS). Ils peuvent traverser le placenta (dosage HCG avant mise sous tt) mais si déjà enceinte on doit maîtriser et switcher d'un médicament à l'autre et si les **ATS sont mal équilibrés**, ils peuvent entraîner une **hypothyroïdie fœtale**
- La **maladie de Basedow** est due à des **IgG (TRACK = ac anti rc de la TSH)** qui peuvent traverser le placenta et sont à l'origine d'une **hyperthyroïdie fœtale**



DEPISTAGE NEONATALE

- Dépistage de l'hypothyroïdie **obligatoire** chez le nouveau-né
- Doivent être dépistées des pathologies **graves et assez fréquentes** et pour lesquelles on dispose d'une prise en charge ou d'un tt
- Autres pathologies qu'on doit dépister :
 - **Mucoviscidose**
 - **Phénylcétonurie**
 - **Hyperplasie congénitale des surrénales** (hyperproduction androgènes ambiguïté sexuelle)
 - **+/- Drépanocytose**
- Principe** : on fait une petite incision au niveau du talon et on imbibe le buvard d'une goutte de **sang séché**
 - Effectué à J2-J5 après la naissance du bébé J3-J5 sang séché

- Hypothyroïdie du nouveau-né** : **on dose la TSH** (↑ car la glande est absente ou mal localisée) pour diagnostiquer une athyroïse ou une ectopie comme ça dès la naissance on peut supplémenter en T4 = indispensable au développement du SNC du bébé (car dû au fait que la glande est soit absente soit mal localisée ce n'est pas une anomalie de l'hypothalamus ou hypophyse => peu ou pas de T4 => hypophyse augmente la TSH)

II/ANATOMIE

- A l'âge adulte, on a une glande thyroïdienne en **position médiane**, à la **base du cou**, en **position antérieure sous le larynx** (plus ou moins mobile lors de la déglutition ...)

- La thyroïde a une forme de « papillon », elle présente **2 lobes verticaux**, et un **3ème lobe au niveau de l'isthme** (appelé pyramide de laouette). Pèse environ 30g, **très vascularisée** (il faut un apport d'iode et cette glande sécrète des hormones dans la circulation sanguine donc il faut une bonne concentration pour une bonne efficacité) et **innervée par le SNA** (sympathique et parasympathique)
- **Enveloppée d'une capsule protectrice (septa)** qui se divise en lobules au sein desquels on retrouve les unités fonctionnelles = **FOLLICULES**, siège de l'activité endocrine
- Physiologiquement, la glande n'est pas palpable, si on la sent, c'est forcément une situation pathologique. Sinon goitre

PATHOLOGIE ET EXPLORATION DU GOITRE

Examen clinique

- Dans le cas d'une pathologie thyroïdienne (hypo ou hyperthyroïdie) **on recherche une ↑ du volume de la glande** : elle devient alors **palpable = Goitre (hypo/hyper-thyroïdie) (impalpable physiologiquement)**
- Puis on regarde la **consistance du goitre** : douloureux, fibreux, présence de nodules = peuvent mener au cancer de la thyroïde)
- Examen complémentaire : **échographie** (permet la localisation, quantifie le goitre, taille, volume et aspect). Elle peut être complétée par l'appréciation de la **vascularisation** de la thyroïde via l'écho doppler (hypo signalisation = signe bleu)

prendre la TSH pour checker

III/HISTOLOGIE : FOLLICULE THYROÏDIEN

Si la thyroïde est **augmentée** :

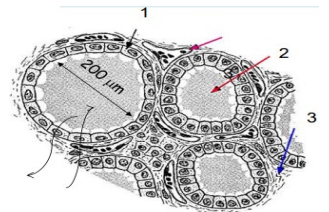
- Thyroïde est envahie (métastases) avec destruction du tissu : hypothyroïdie ou soit c'est un
- Hyperfonctionnement : prolifération des thyrocytes : ↑ taille glande => avec augmentation du volume centrale de colloïde ce qui permet d'augmenter la synthèse

Il se présente sous la forme d'une **sphère** dont le diamètre est variable et fonction de l'activité : **la lumière centrale s'appelle le colloïde (2)**, et il repose sur une **membrane basale** sur laquelle on trouve une **monocouche de thyrocytes (1)**, cellules cubiques à gros noyau liées entre elles par des **jonctions serrées** :

Flux de synthèse + flux de sécrétion (du colloïde vers les vaisseaux) = 2 flux thyrocytaires

Ces cellules sont fortement polarisées : **pôle basal** (captation de l'iode qui rejoint le colloïde pour permettre la *synthèse H thyroïdiennes = flux de synthèse*) est en contact avec l'innervation, le drainage lymphatique et les vaisseaux sanguins, et le **pôle apical** (contact avec la substance colloïde renfermant les *H thyroïdiennes* ensuite *sécrétées*) présente des microvillosités lieu de la synthèse des hormones thyroïdiennes

On trouve aussi de façon très minoritaire des **cellules parafolliculaires (3)**



Le follicule : histologie normale

- Les thyrocytes représentent 99% des cellules de la glande, **la forme varie en fonction de l'état fonctionnel**
 - Cellule cubique : synthèse
 - Cellule cylindrique : excrétion (excrétante)
- **Cellule active** : noyau repoussé au pôle basal, cytoplasme ↑ et repoussé pôle apical avec plein de vésicules reflétant l'activité
- **Cellule au repos** : cellule aplatie

Le follicule : pathologie et exploration (NODULES)

On repère un nodule et sous guidage **échographique** on va regarder l'aspect des nodules et regarder si c'est hypo ou hyper vascularisé et souvent cela est complété par l'histologie (*élément clé si nodule présent*) : **repérage de nodules + scintigraphie** (aspect fonctionnel de la glande)

Puis **biopsie** (info sur l'architecture) ou une **cytoponction** (aspire toutes les cellules → tissu normal ou tissu cancéreux)

Cancer thyroïdien = TSH, T4 normaux et si échographie et synthèse c'est le petit nodule qui n'est pas super actif qu'il faut surveiller

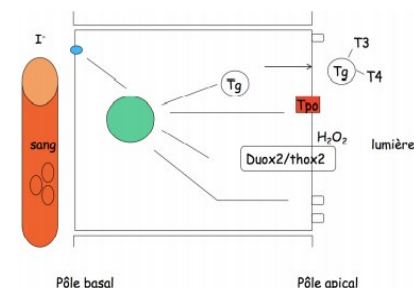
HISTOLOGIE : EX-CANCER THYROÏDIEN

- **Clinique** : signe d'appel = Nodules
- **Bilan thyroïdien** (TSH, T4) est le plus souvent normal
- D'où la nécessité de faire une **échographie, scintigraphie** pour apprécier l'aspect des nodules (*il faut surtout surveiller ceux qui ne fixent pas l'iode, activité diminuée... car ils peuvent devenir cancéreux à un moment*)
- Puis ponction
- En routine on associe 2 marqueurs tumoraux
 - **Thyroglobuline (Tg)** : bon marqueur de l'activité du thyrocyte → **marqueur du cancer folliculaire**
 - ✓ Il faut que cette Tg reste indétectable car si elle ↑, ça veut dire qu'il y'a des métastases et production d'un marqueur tumoral
 - **Calcitonine** : marqueur du cancer médullaire (très rare)

IV/SYNTHESE HORMONALE

Acteurs de la synthèse hormonale :

- **L'iode** apporté par le sang (iodure I⁻)
- Le **NIS (Symporteur iode/sodium)** : capte et concentre l'iode apporté par le sang
- La **thyroglobuline (Tg)** produite de façon spécifique par le thyrocyte et va être adressée vers la lumière (colloïde), sera le support des intermédiaires de la synthèse des hormones thyroïdiennes
- **Thyropéroxydase (Tpo)** : enzyme clé produite par le thyrocyte et sera adressée à la membrane apicale et pour être active, elle doit être **oxydée** et participe aux réactions d'oxydation (oxygénation produite par Duox2/thox2)



Iode	Oligoélément, présent en faible quantité dans le corps humain. Les besoins en iode varient selon les individus, et les apports ont une double origine : recyclage des hormones thyroïdiennes, et apport exogène par l'alimentation (absorption digestive pas du tout régulée → intoxication possible) et les médicaments (amiodarone). Apport alimentaire/médocs : réduction I₂ → I⁻ a lieu dans l'estomac (pH acide), puis l'iode est absorbée par les entérocytes (absorption non régulée), elle passe dans le sang, puis elle est captée par les tissus (thyroïde seule capable de concentrer l'iode). L'élimination (ceux non absorbés) est majoritairement rénale (et légèrement fécale), ce qui explique l'importance de l'iodurie (urine de 24h) pour les patients souffrant de troubles de la thyroïde => reflète le statut imprégnation et l'apport de l'iode dans l'organisme => excès apport iode = ↑ iodurie Le MIT et DIT sont recyclés, dégradation des produits de synthèse hormonale au sein du thyrocyte on récupère l'iode pour le réintégrer. Recyclage interne des hormones thyroïdiennes : désiodation tissulaire dans la thyroïde. C'est pourquoi on utilise de l'iode radioactif qui permet de suivre en imagerie tous les procédés de synthèse lorsque l'iode est recyclé. - Carence iode = loin de la mer/substances goitrigènes /perturbateurs endocriniens - Surcharge = médocs (amiodarone) + substituts/compléments (algues...) /!\ Amiodarone très riche en iode => perturbation importante de la fonction thyroïdienne hypo/hyper (iodurie tjs ++)
Thyroglobuline <i>Marqueur de fonctionnement du thyrocyte</i> <i>Cancer peu grave de la thyroïde</i>	L'élément constitutif du colloïde, élément matriciel indispensable d'une part à la synthèse des hormones et d'autre part au stockage de l'iode. Elle est exclusivement thyrocytaire sauf en cas de cancer où les métastases sont aussi capables de la synthétiser Glycoprotéine qui doit être glycosylée, phosphorylée, sulfatée (modifications post-traductionnelles) Variable, hétérogène : +/- immunogène : Ac ATg (<i>thyroïdite = destruction du tissu et libération de thyroglobuline dans le sang => production d'ac et en fonction du degré d'immunogénicité => ATG produits</i>) Toujours détectable dans le sang pour un individu normal : pdt le flux de sécrétion les hormones thyroïdiennes présentes dans le colloïde, captées par les cellules de phagocytose (captation de la thyroglobuline + hormones qu'elle porte)
Thyropéroxydase	Protéine à hème permet d'être adressée au pôle apical, action de type oxydasique transmb, également exclusivement synthétisée par les thyrocytes : retrouvée d'abord au niveau du RE et du golgi, puis glycosylée et adressée à la membrane apicale ou elle devient active. gène Tpo (C2) -> analyse pour les compléments diagnostic Elle catalyse à ce niveau la synthèse de l'hormone thyroïdienne, ce qui en fait une enzyme clé, cible de la TSH et des ATS (antithyroïdiens de synthèse). <u>Impliquée dans :</u> ○ Des réactions d'oxydation (organification de l'iode : I⁻ → I₂) (étape 1) monoionothyrosine => thyrosine ○ L'iodation des tyrosines au sein de la thyroglobuline (étape 2) => MIT ou DIT ○ Et le couplage oxydatif des iodotyrosines MIT ou DIT qui permet d'obtenir les hormones T3 et T4 (étape 3) <i>Cette enzyme doit cependant être oxydée en présence d'H₂O₂ pour être activée = cible des antithyroïdiens de synthèse pour la bloquer ,et si lyse du thyrocyte on démasque cette enz qui est normalement au pôle apical = ac antiperoxydase produits par l'organisme = 2^e marqueur de l'hypothyroïdie (thyropéroxydase et thyroglobuline essentiellement localisées au niveau du colloïde => pas d'ac contre eux mais si lyse des thyrocytes = exposition des mol AG aux lymphocytes => prod d'ac => auto immunité thyroïdienne</i>
NADPH oxydase (gène l'H ₂ O ₂)	Elle permet de former l'H₂O₂ pour que la thyropéroxydase soit active Elle est également située au niveau apical, et ce système s'appelle Duox2/Thox (non spé au thyrocyte)

LES ETAPES DE LA SYNTHESE HORMONALE

La captation, concentration et transfert des iodures

- L'iode organique transformé en iodure (I⁻) au niveau de l'estomac puis absorbé (non régulé) au niveau de l'entérocyte et enfin passage dans le sang (concentration en iodure non régulée)
- **Captation non spécifique**, donc capté par n'importe quel tissu. La particularité de la thyroïde est qu'elle est capable de concentrer
- Puis ces iodures vont gagner le **pôle apical** au niveau duquel il va permettre la **synthèse des hormones thyroïdiennes** sous l'action de la **thyropéroxydase** (besoin d'eau oxygénée pour son activité)

NIS = Pompe symporteur

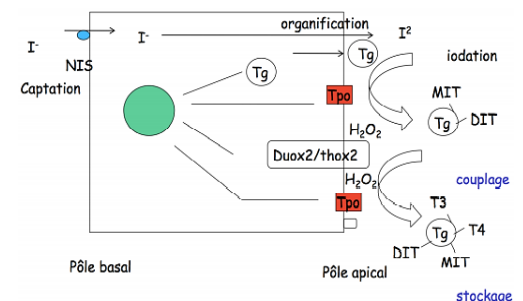
- Glycoprotéine présente au niveau de la membrane basale et synthétisée par le thyrocyte, c'est le flux de sodium qui va permettre de développer le gradient
- La **concentration** de l'iodure se fait par un **processus actif** permettant de développer un gradient de concentration ($\uparrow$ de la concentration des iodures dans le thyrocyte) $\Rightarrow$ donc nécessité d'**énergie** sous forme d'**ATP**
- Caractéristique du NIS :
 - Captation **rapide**, lorsqu'il est dans le thyrocyte il doit aller au pôle apical
 - **Saturable** : blocage du symporteur NIS **PAR L'IODE** = effet protecteur $\rightarrow$ si trop d'iode, le capteur ne prend que ce dont il a besoin.
 - **Non sélectif** : ne différencie pas l'iode radioactif de l'iode non radioactif
 - Traitement du cancer thyroïdien avec **iode 123** (radioactif) $\Rightarrow$ destruction du tissu tumoral
 - **99mTc ou I131** : pour faire de l'**imagerie** (scintigraphie) capte l'iode et incorporation pour une synthèse d'hormones permet de faire l'imagerie
 - On peut avoir des patients avec une hypothyroïdie quand ils sont traités en psychiatrie par de **lithium**. Comme le Li est très voisin du sodium, on va avoir une **interférence au niveau de NIS (compétition)** donc perturbation de la captation de l'iode et induire un processus d'hypothyroïdie

Application : scintigraphie : examen réalisé uniquement dans l'hyperthyroïdie ou si présence d'un nodule (étude si il a un hyper ou hypofixant)

- La scintigraphie utilise les **capacités du NIS**
 - Quand on suspecte une hyperthyroïdie, nodules :
 - On va injecter de l'iode radioactif ou le 99mTc / technétium
 - Puis après 30min-2h, on réalise une imagerie au niveau du cou pour nous permettre de voir l'aspect fonctionnel de la thyroïde
 - Dans le goitre : apparition de foyers chauds (nodules) = hyper sécrétant, production d'H thyroïdiennes
 - **CI** : grossesse, allergie, saturation
 - Résultats :
 - Hyperfixation (chaud), hypersécrétion
 - Hypofixation (froid=blanc)
- /!\ c'est le nodule qui est hypofixant qui est capable de conduire à un cancer
- Une fois captation de l'iode $\Rightarrow$ perméase de la colloïde et subi l'action d'iodation, organification et couplage de résidus, action catalysée par la thyroperoxydase, elle doit être oxydée avec l' H_2O_2 au pôle apical et il faut une thyroglobuline réactive

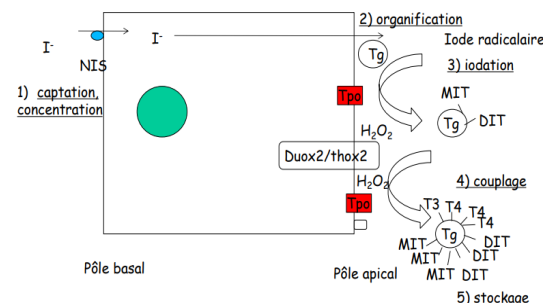
2^e étape : Oxydation

- Etape d'**oxydation**, qui se décompose en **organification, iodation de Tg et couplage oxydatif des résidus**. L'enzyme clé est la **Tpo** (oxydée en présence H_2O_2 cette étape a lieu au pôle apical)
- **Organification** : transport de l'iodure par la perméase puis transformation en réactifs radicalaires : **iodites et iodates très réactifs se fixant sur les résidus tyrosine du noyau**
 - Interactions entre ces réactifs radicalaires avec les tyrosines présents dans la structure de la **thyroglobuline**
 - Soit fixation d'1 seul atome d'iode = Mono-iodotyrosines
 - Soit fixation de 2 atomes d'iodes = Di-iodotyrosines (MIT et DIT)Thyroperoxydase permet de retransformer l'iodure en iode radicalaire plus organique incorporé au AA de la thyroglobuline
- Couplage :
 - **MIT + DIT** $\Rightarrow$ formation du **T3** (triiodothyronine) maj origine hépatique
 - **DIT + DIT** $\Rightarrow$ formation **T4** (thyroxine) et tout ceci sous l'action de la thyroperoxydaseStructure des hormones thyroïdiennes : 3 iodes sur T3 et 4 iodes sur T4



Flux de synthèse et stockage

- Cette figure importante car elle permet d'**apprécier le ratio** de ce qu'on va trouver au niveau de la Tg (étape de couplage)
- **Tg va porter beaucoup de MIT et de DIT** donc elle porte beaucoup d'intermédiaires de la synthèse. Ces intermédiaires vont être recyclés pour récupérer les iodes.
- La **Tg porte beaucoup de T4** (origine strictement thyroïdienne) et **peu de T3** (majorité d'origine hépatique)



VI/SECRETION (CELLULES LIEES PAR JONCTIONS TRES SERREES OBLIGEANT A PASSER A TRAVERS LES THYREOCYTES)

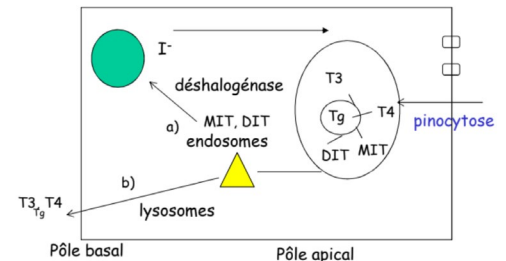
- **Internalisation** de la Tg par pinocytose : formation de vésicules de matrice de colloïde et dedans le substrat : thyroglobuline + ATP + T4 MIT DIT
- **MACROPHAGOCYTOSE OU MICROENDOCYTOSE** selon le **degré de maturation**, elle subit des modifs post trad = vieille thyroglobuline très glycosylée et sulfatée et la jeune aura peu de modif, cela impacte l'adressage soit vers le pôle basal = sécrétion ou vers les lysosomes pour y être dégradée
- **A l'intérieur** : après fusion des vésicules avec des lysosomes :
 - Formation d'un endosome précoce : reconnaissent la « **Tg immature** » : **déshalogénase (MIT, DIT) et recyclage de I- (récupère l'iode)**
 - Soit à l'inverse on a des lysosomes qui vont reconnaître une « **Tg mature** » : **adressage vers le pôle basal** regagne le sang et **libération de la T3 (conversion enzymatique par les 2 halogénases au niveau du foie), T4 (activité au niveau de la thyroïde) et de la Tg**

La T4 est sécrétée en quantité 4 fois + importante que la T3.

Moyen mémo : 4 fois plus de T4 que de T3 ou 3 fois moins de T3 que T4

VII/CIRCULATION

- **Hormones hydrophobes** véhiculées majoritairement sous **forme liée spécifiquement à la thyroïde binding globuline (TBG)** pour les 2/3 et également à la **pré albumine et albumine**.
- La fraction dosée = fraction libre <0,5%, (dosage délicat) c'est cette fraction libre qui est active.
- **2 formes** :
 - **T4 libre strictement thyroïdienne**, sa ½ vie est longue (1 semaine) → **forme prescrite**. Aussi une forme de stockage dans le foie (administrée car observance plus facile)
 - **T3 d'origine thyroïdienne + périphérique**, mais surtout obtenue par la désiodation périphérique de la T4. Sa ½ vie est + courte (1j), mais elle est **3 fois plus active que la T4**



VIII/CATABOLISME

- Le catabolisme est principalement **hépatique et rénal** (conjugaison, sulfo, glycurono, réduction, oxydation et décarboxylation)
- Caractéristique des hormones thyroïdiennes : **déshalogénation**
- L'enzyme à retenir est la **désiodase 1** : localisée dans le foie et tissus périphériques (T4 ⇒ T3)
 - ↓ **En cas de carence nutritionnelle, amiodarone et les corticoïdes, ATS**
 - En cas d'hypothyroïdie (carence en hormones thyroïdienne) cette enzyme est induite
- Elle permet physiologiquement de convertir la **T4 produite par la thyroïde en T3 (forme active)**
Attention chez les personnes âgées on a une T3 basse car cette enzyme est déficiente et par définition les personnes âgées sont en carence nutritionnelle mais si hypothyroïdie => enzyme induite pour transformer T4 => T3 et cible de l'amiodarone qui bloque la conversion de T4v=>vT3
- La **désiodase 2** : permet le rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire en changeant la T4 en T3
- La **désiodase 3** : enzyme qui mène à la reverse T3 (rT3) à partir de la T4 lors de situations aiguës ou encore au niveau du placenta

RECEPTEURS HORMONAUX : TR

- Ces hormones une fois produites, vont agir sur des récepteurs nucléaires
- L'hormone doit être captée au niveau membranaire puis transférée dans le cytosol et va donc in fine **moduler la synthèse protéique**
- **Structure du récepteur : 3 domaines**
 - Un domaine de liaison de l'hormone (Ct)
 - Un domaine de liaison à l'ADN (TRE)
 - Un domaine de régulation de la transcription (cofacteurs)
- **Localisation** : sur les organes cibles (cœur, foie, hypophyse ...)
- Signe d'appel d'une hypo ou hyperthyroïdie

Actions tissulaires : action ubiquitaire, directe ou non

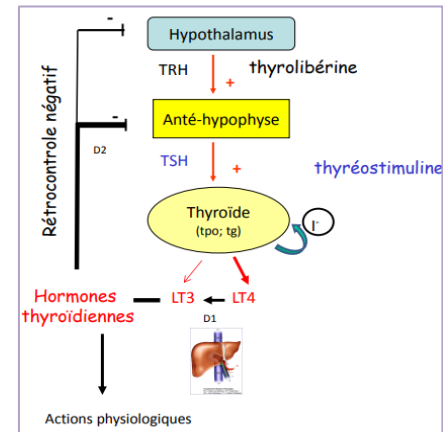
- ① **Indispensable à la croissance et la maturation tissulaire** : ↑ (fœtus, néé...) mais également tout au long de la vie
 - **Au niveau de l'os** (maturation osseuse) et **au niveau du SNC** (myélinisation, dev du psychisme, réflexes ...)
- ② **Action sur toutes les fibres musculaires** :
 - Action sur la **fibre musculaire cardiaque** : ↑ **débit cardiaque**
 - Action sur les fibres **musculaires lisses digestives** : ↑ **motricité intestinale** (hyperthyroïdie = diarrhée, hypothyroïdie = constipation)
 - Action sur les **fibres musculaires** : **contractilité musculaire** (hyperthyroïdie = contracture et hypothyroïdie = fonte musculaire)
 - ✓ Perturbation du métabolisme de la créatinine et perturbation des CPK

- ③ **Action métabolique :**
- ↑ lipolyse (chol) + V glyco-génolyse (glu) + ↑ protéolyse
 - Calorigénèse : production d'ATP (consommation des substrats oxydés) = ↑ consommation O₂, ↑ chaleur (patient avec des bouffées de chaleur)
 - Ce qui explique les symptômes du patient
- ④ Action au **niveau de la peau** (fragilité des phanères ... Action également au **niveau de l'hématopoïèse**)
- Action de **potentialisation hormonale** : **AC, AMPC** (catécholamine sur le cœur, glucagon, GH)

IX/REGULATION

AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

- L'**hypothalamus** (structure du SNC) produit un neuropeptide : **thyrolibérine** qui va gagner par voie sanguine l'**anté-hypophyse** → induit la synthèse d'une **thyrostimuline = TSH**
- TSH va stimuler la **thyroïde** au niveau de laquelle on va avoir l'activation de la **Tpo** et l'activation de la synthèse de **Tg** et in fine **sécrétion d'un peu de T3 et 100% de T4 en captant l'iode à partir du sang**.
- **T4** gagne le foie au niveau duquel via l'action de la **désiodase 1**, elle va être **convertie en T3** (*forme active des hormones thyroïdiennes*) qui est responsable de l'action **physiologique des hormones thyroïdiennes**
- Puis ces hormones thyroïdiennes, vont exercer un **rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire** : ↑ T3 ou T4 circulante = ↓ de la TSH

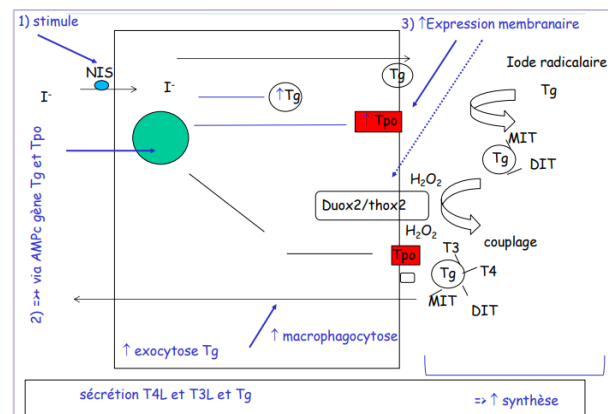


CIBLES DE L'IODE : EFFET WOLFF-CHAIKOFF

- Ce système de régulation est caractérisé par un double effet :
 - La **captation digestive des iodures n'est pas régulée** et autant la **captation et la concentration au niveau du thyrocyte est régulée**
 - Processus **saturable**
 - Si concentration trop forte en iode on va donc **bloquer le NIS**
 - **Blocage de la Tpo** par **inhibition de production H₂O₂** (plus d'oxydation)
- Caractéristique de cet effet :
 - **Blocage rapide en quelques heures, mais de courte durée** (échappement)

CIBLE DE LA TSH

- **Action de TSH**
 - **Stimule l'expression et l'activité du NIS** : permet la captation des iodures
 - **Stimule la synthèse de la Tg et celle de la Tpo**
 - **↑ l'expression membranaire des enzymes** mais aussi la **Duox2/thox2**
 - **Stimule la captation (phagocytose + exocytose) soit la sécrétion des hormones dans la circulation sanguine**
 - ↳ **En outre elle stimule toutes les étapes de la synthèse**
- Elle permet donc d'avoir un thyrocyte très développé (cubique puis cylindrique)



X/EXPLORATION D'UN DYSFONCTIONNEMENT THYROÏDIEN (CLINIQUE BIOLOGIQUES ET PARACLIQUES)

1. **Signes indirects → cliniques et biologiques**
- **Signes cliques** : pathologie cardiaque ou anomalie cardiovasculaire, anomalie musculaire, anomalie de la thermogénèse ...
- **Signes d'appels biologiques** : **cholestérol ++** (si hypothyroïdie => on consomme moins les substrats énergétiques donc on est en hypercholestérolémie), **CK** (caractérise la fonte musculaire), **NFS** (GR)

Hypothyroïdies : Beaucoup de femme vers l'âge de la ménopause, asthénie, intolérance au froid, prise de poids, constipation, douleurs, chute de cheveux, voix rauque, goitre, bradycardie, peau sèche, ralentissement réflexes
Hyperthyroïdie : inverse

2. Diagnostic

- L'élément clé est la **TSH** (très sensible) puis en fonction de la concentration en TSH on peut doser la **T4** (TSH ↑ à cause d'un dysfonctionnement périphérique dans la maj des cas)

/!\ la seule indication du dosage de la T3 est l'hyperthyroïdie

Imagerie :

↳ **Echographie thyroïdienne** : aussi bien en cas d'hypo ou d'hyperthyroïdie

↳ **Scintigraphie** (activité) : si on suspecte une **hyperthyroïdie** ou si on a un **nodule** Papillon : est ce qu'on peut replier les 2 ailes
Nodule froid (blanc) = non fixant, évolution à surveiller (cancer) / nodule chaud = fixant = bénin (1/4)

3. Enfin le diagnostic étiologique (et différentiel)

- **Carence ou excès d'apport en iode** : **iodurie des 24h**
- **Bilan d'auto-immunité (AIT)** : recherche des auto-Acs qui ne sont pas censés être là
 - **Anticorps anti-Rc à la TSH** (TRACK) stimulent le R TSH: en cas d'**hyperthyroïdie** (Basedow)

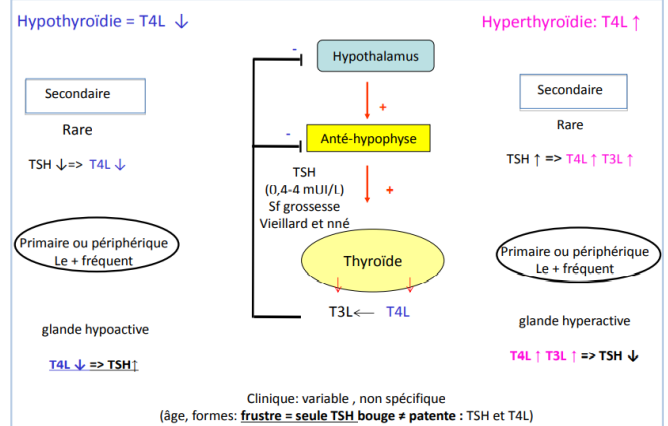
TSH = très sensible = Augmentation hypo ou diminution hyper ou euthyroïdie/ PUIS T4L = quantifie si TSH diminue ou augmente PUIS T3L si discordance avec TSH/T4L => forme avérée ou frustre = dosage en cascade

- **Anti-peroxydase (ATPO)** : lors d'une lyse de la thyroïde = thyroïdites AI (**hypothyroïdie**) +/- Basedow
- **Anto-thyroglobuline (ATG)** : thyroïdites AI (lyse => ac contre le R)
- ↳ Si on a ces Ac, c'est un processus auto-immun
- Si le patient présente un nodule : il devra effectuer un **dosage de Tg** (marqueur cancer folliculaire) et +/- de **calcitonine** (marqueur cancer médullaires)

BILAN THYROÏDIEN : DIAGNOSTIC = TSH PUIS T4, T3

HYPOTHYROÏDIE

- On commence par **doser la TSH** (élément le plus sensible, commence à ↑ avant que les H thyroïdiennes soient plus basses = **hypothyroïdie infraclinique/frustrée** (normalement équilibre avec T4)), qui est ↑
- ↳ En faveur d'une **hypothyroïdie** franche patente = définie par la **carence en T4 (basse)**
- Dans plus de 90% on a une **atteinte I ou périphérique** de la **glande thyroïdienne** qui est donc **hypoactive** => **produit peu de T4** et en réponse l'hypophyse va ↑ sa sécrétion de **TSH**
- ↳ Forme patente ou franche d'hypothyroïdie
Forme centrale rare = ne pas apprendre



HYPERTHYROÏDIE

- A l'inverse dans l'**hyperthyroïdie** on a une **TSH basse**
- Puis passage à l'hyperthyroïdie franche caractérisé par : **↑ T4 et T3** (seul cas où la T3 est dosée)

Etiologie	HYPOTHYROÏDIE	HYPERTHYROÏDIE
Primaire périphérique	Destruction de la glande qui ne sécrète plus. Thyroïdite AI : la forme la plus classique est celle d' Hashimoto qui se caractérise par un goitre avec présence d'ATPO (destruction du tissu thyroïdien) Par la suite on a une disparition du goitre (détruit) passage donc à une forme atrophique (ac tjrs là) Si thyroïdite post grossesse = thyroïdite post-partum	Maladie de Basedow (TARCK pos) : production d'Ac dirigés contre le rc à la TSH => activation de la glande (ac anti TPO ou anti TSH) Si bilan d'auto-immunité thyroïdienne est nég => pathologie d'origine nodulaire (soit goitre multinodulaire soit un seul nodule ou adénome toxique hypersécrétant)
Causes exogènes	Les ac AIT (auto immune thyroïdienne) vont être négatifs (pas d'anti Tpo ni Tg), causes : - Soit une carence en iode (iodurie indétectable) - Soit une cause médicamenteuse (ATS, amiodarone, lithium, interférons) : en bloquant la Tpo ils entraînent une hypothyroïdie	Thyroïdite de Quervain (aigue : phase de destruction de la glande) = origine infectieuse et réaction douloureuse engendrée + fièvre + CRP ↑ Exogène : excès d'iode, amiodarone , T4

XI/TRAIEMENT ET SUIVI

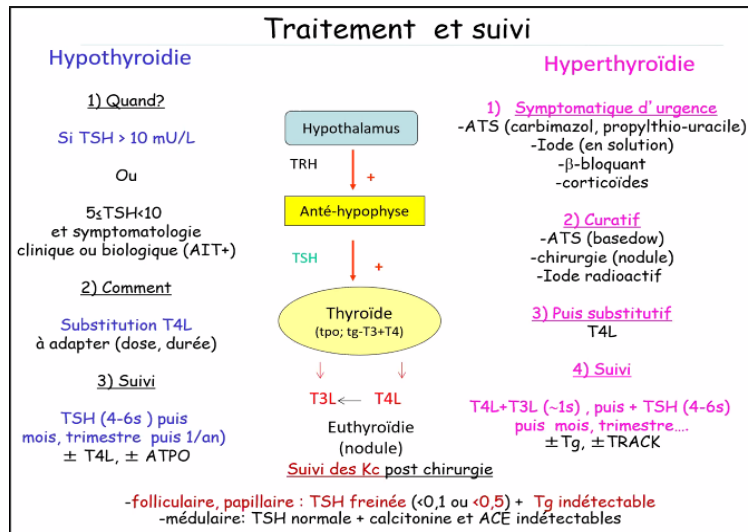
Suivie après retrait de la glande : en enlevant la glande, on a vu que la patiente a une Tg indétectable → **supplémentation en T4** de manière que la TSH soit indétectable pour éviter qu'elle stimule les possibles métastases

HYPOTHYROÏDIE

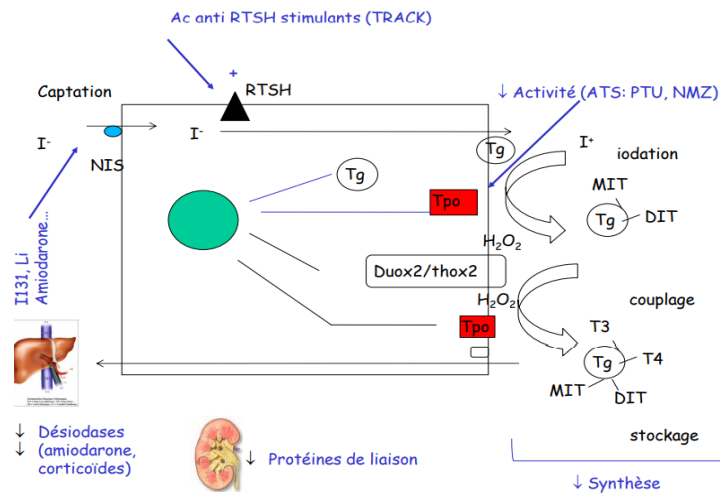
- On ne dose pas directement la TSH car elle a besoin d'un certain temps pour commencer à se normaliser (1 mois à se stabiliser)
- On ne dose pas la T4 dans le suivi de l'hypothyroïdie d'emblée car le tt donné est le **Levothyrox** autrement dit de la **T4** donc si on dose la T4 on dose le médicament.
- La TSH est dosée en 4-6 semaines et pas immédiatement car c'est une hormone hypophysaire pour le suivi, elle met du temps à se stabiliser, nous renseigne de la même façon qu'HbA1c dans le contrôle de la glycémie

HYPERTHYROÏDIE

- Tt de la crise thyrotoxicose = urgence : ATS, Iode, β-bloquants = bloque le rc H thyroïdiennes, corticoïdes = bloquent la désiodase
- Tt de la maladie = tt médoc anti thyroïdien de synthèse (Basedow) sinon chirurgie, et si nodule = chirurgie+ radiothérapie

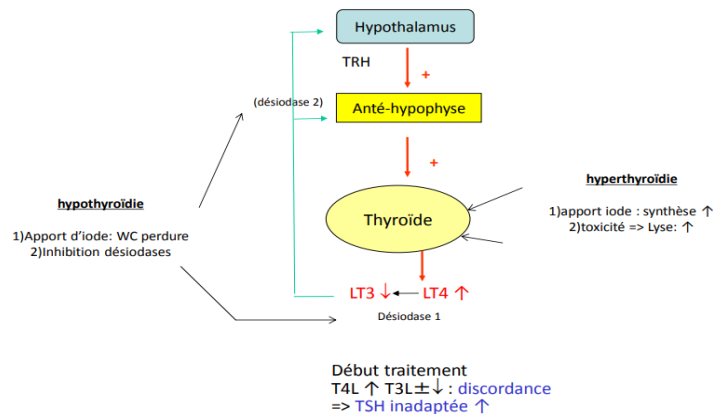


Récap des sites d'actions des différents composés



AMIODARONE

- Normalement on a une relation inverse TSH/T4 (si TSH↑ = T4↓ et inversement)
- Si on associe T3 à la T4 et qu'on observe une discordance = T4↑ mais la T3↓ ou non augmentée ça veut dire qu'un médicament interfère dans la conversion de T4 en T3 et dans la plupart de cas c'est l'**AMIODARONE**
- Elle peut être à l'origine :
 - **Hyperthyroïdie**
 - ⇒ Car riche en iode => induit synthèse des hormones
 - ⇒ Soit elle entraîne la lyse du tissu thyroïdien → relargage des hormones
 - **Hypothyroïdie** : car elle entraîne une lyse → pas de tissu fonctionnel
 - ⇒ Elle induit une **prolongation de l'effet WC** dans le temps et **inhibition de la désiodase 1**

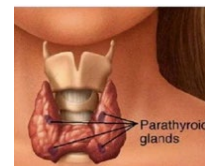


UES ENDOCRINOPATHIES : SEMIOLOGIE MEDICALE THYROÏDE (F.Campeotto)

On se situe à la face antérieure du cou, avec dessus la **glande parathyroïde**, l'**œsophage** et derrière la **trachée**

Glande vascularisée et en jaune = **les nerfs récurrents** qui font fonctionner les **cordes vocales**

- Compression de ces organes si présence d'une grosse thyroïde entraînant un problème pour parler => **dysphonie**



	Façon d'examiner : Le médecin se met derrière le patient et avec les deux mains au niveau du cou => palpe la glande thyroïde (augmentée de volume), en faisant avaler la salive et en buvant un verre d'eau
	La femme a un goitre (hypertrophie de la glande thyroïde, quelle qu'en soit la nature) : Gene pharyngée, dysphagie haute (lorsqu'on avale des aliments on gêne la descente des aliments car l'œsophage est comprimé), risque de compression de la trachée => détresse respiratoire, dysphonie, recherche de signes d'hypo ou d'hyperthyroïdie • Bilan biologique TSH et échographie de la thyroïde

Les parathormones (PTH) agissent sur le taux de calcium au nombre de 4 et sont collées à la thyroïde : **hormone hypercalcémiant** rentre dans le métabolisme du calcium et phosphore.

- **Agit en mobilisant le calcium osseux**
- **↑ Résorption osseuse**
- **Réabsorption du Ca⁺ et excrétion du phosphore au niveau rénal**
- **↑ Ca⁺ dans le sang et existence d'une équilibre** entre la glande initial sécrétant l'hormone agissant sur les os et reins avec le *turn over* du Ca⁺ augmenté et la résorption => **rétrocontrôle négatif qui contrôle la glande selon le taux du Ca dans le sang**

Hyperparathormonémie → entraîne une hypercalcémie

- **Souvent AS et les 1ers symptômes** : constipation, des N/V, douleurs abdominales, perte de l'appétit (demande d'un ionogramme sanguin + calcémie car signes trop généraux)
- **Diurèse anormalement élevée** entraînant une déshydratation et augmentation de la soif
- **Calculs rénaux (IR) et perte de la densité osseuse** => douleurs osseuses (due à la résorption) => RADIO
- **Bilan biologique**: bilan P-Ca, rénal, ECG (TDR)
- **Traitement chirurgical**

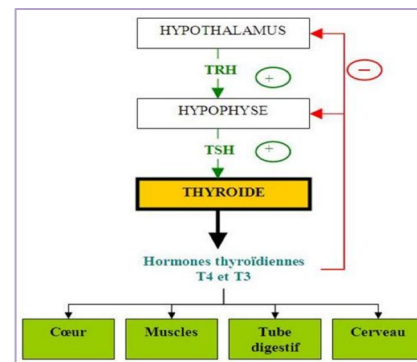
Thyroïde :

Rétrocontrôle du bas vers le haut et contrôle du haut vers le bas => commence au niveau de l'hypothalamus et l'hypophyse => cet axe joue sur la thyroïde

Le taux d'hormones dans le sang régule en rétrocontrôle négatif cette stimulation pour qu'il y ait un équilibre entre les hormones circulantes / fabrication initiale cérébrale

Soit trop, soit pas assez d'hormones thyroïdiennes :

- **Si pas assez d'hormones** : stimulation de la **production** par rétrocontrôle
- **Si trop d'hormones** : régulation par **rétrocontrôle** => prévient l'hypothalamus/hypophyse qu'il y a trop d'hormones dans le sang



Thyroïde :

- **ATCD familiaux d'anomalies thyroïdiennes**
- **80% des femmes, 20% des hommes**
- Périodes de la vie « sensibles » : **puberté, grossesse et péri ménopause**
- **Stress, tabac, environnement....**
- Hyper ou hypothyroïdie : signes parfois discrets au début (fatigue domine)

Traitements simples :

- **Hyperthyroïdie** : on freine la glande pour 18 mois et si échec changer de traitement
- **Hypothyroïdie** : on compense le manque d'hormones et c'est souvent un traitement à vie
- **Thyroidectomie (chirurgie)** : si goitre compressif (dysphagie), hyperthyroïdie après échec du traitement médical, nodules cancéreux

Nodules thyroïdiens (découverts notamment lors d'une gêne ou d'une palpation surtout) :

- **Très fréquent** 20% à 20 ans, 50% à 50 ans et 70% à 70 ans
- Bénins en général +/- traitement et **5% il s'agit d'un cancer = chirurgie**
- Arguments faisant suspecter un cancer de la thyroïde devant un nodule isolé :
SATANAS : **sexe, âges extrêmes, taille >3cm, ATCD, nodule (fixé dur irrégulier augmentation rapide de la taille)**
- **ADP, métastase, signe de compression** (dysphonie, dysphagie = difficulté à avaler les aliments à cause d'une compression de l'œsophage)

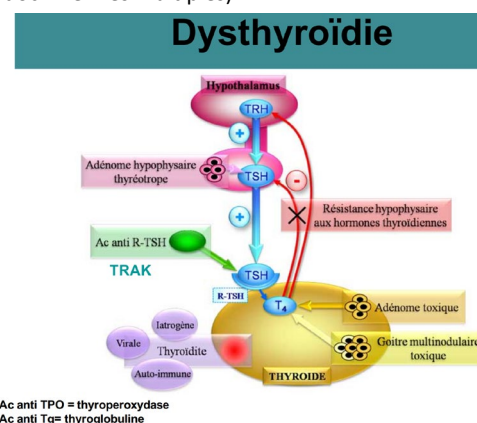
Cancer de la thyroïde très bon pronostic : 90% de guérison

- FDR : irradiation cervicale pdt l'enfance + génétique (maladies néoplasiques endocriniennes multiples)

Papillaire +++ (50%)	Vésiculaire (20%)	Anaplasique (5%)	Médullaire = CMT (10%)
Sujet jeune	Femme d'âge mur	Femme âgée	Jeune/enfant (ATCD familial ou personnel de NEM ou CMT)
Nodule isolé + ADP cervicales	Nodule isolé + métastases	Placard cervical dur fixe, compressif d'évolution rapide	Nodule sensible Diarrhée motrice; flush
Tumeur différenciée	Tumeur très différenciée	Tumeur indifférenciée	Dosage ACE, calcitonine
ADP	Méta. Poumon et os	ADP et métas.	ADP et métas.

CMT= cancer médullaire thyroïde

NEM= Néoplasies endocriniennes multiples (hyperfonctionnement de plus de 2 glandes endocriniennes)



HYPERTHYROIDIE

Hyperthyroïdie : hyperfonctionnement de la glande thyroïde qui **accroît la production des hormones thyroïdiennes** dont la conséquence est la **thyrotoxicose**

- L'hyperthyroïdie clinique (patente ou avérée) correspond à l'association de signes cliniques francs et d'une biologie perturbée (**TSH basse et T4 et/ou T3 élevées**)
- L'hyperthyroïdie infra clinique = frustre/AS correspond aux cas où la symptomatologie est frustre et où la biologie est perturbée (**taux TSH bas et le taux T4 et/T3 normaux ou à la limite supérieure de la normale**)

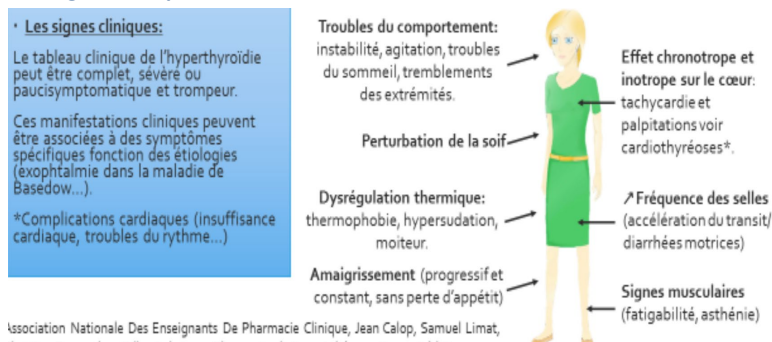
Etiologies de l'hyperthyroïdie :

Pathologies	physiopathologie	critères cliniques
Maladie de basedow	Auto-immunes Anticorps anti récepteur TSH	Thyrotoxicose Ophtalmopathie Goitre diffus homogène
Adénome toxique	Tumeurs bénignes sécrétante	Thyrotoxicose Nodule isolé
Goitre multinodulaire toxique	Tumeurs bénignes sécrétante	Thyrotoxicose Gros goitre hétérogène
Surcharge iodée	Iatrogène (amiodarone, produits de contraste iodés, antiseptiques iodés)	Thyrotoxicose Goitre variable

Diagnostic :

- Recherche de signes cliniques évocateurs
- Mesure de la TSH en 1ère intention : **hyperthyroïdie si TSH <0,1mL/L**
- Confirmation de la TSH à 1 mois et mesure de T4 libre** pour confirmer le diagnostic et préciser l'intensité de l'hyperthyroïdie avant l'instauration d'un traitement
- Recherche l'étiologie par des examens complémentaires :
- Dosage des Ac anti-récepteurs de la TSH pour orienter vers une **maladie de Basedow**
- Echographie thyroïdienne => rechercher des nodules et une scintigraphie en 2ème intention pour préciser l'étiologie

Hyperthyroïdie : thyrotoxicose signes cliniques



Association Nationale Des Enseignants De Pharmacie Clinique, Jean Calop, Samuel Limat,

Maladie de Basedow

- Peut toucher tout le monde, mais essentiellement les individus **entre 40 et 60 ans** et plus rarement à l'adolescence. Elle est **5 à 10 fois plus fréquente chez les femmes**
- La cause de **près des 3/4 des hyperthyroïdies**
- Il existe un facteur génétique comme l'atteste **une atteinte concomitante chez de vrais jumeaux** ainsi que la **présence d'antécédents familiaux**
- Le **tabagisme** ↑vx 10 le risque de sa survenue et ↑ les risques de complications
- Cause la plus fréquente des hyperthyroïdies, une maladie grave qui peut se compliquer de troubles cardiaques et oculaires
- Le goitre : ↑ du volume de la glande thyroïde, **exophtalmie**, saillie ou propulsion du globe oculaire hors de son orbite, associés aux signes de l'hyperthyroïdie sont caractéristiques de la maladie de Basedow



HYPOTHYROIDIE

L'hypothyroïdie résulte de la **↓ ou de l'absence de production d'hormones thyroïdiennes**. Elle peut être due à une atteinte primitive de la thyroïde ou à une carence en TSH en cas d'atteinte hypophysaire ou hypothalamique

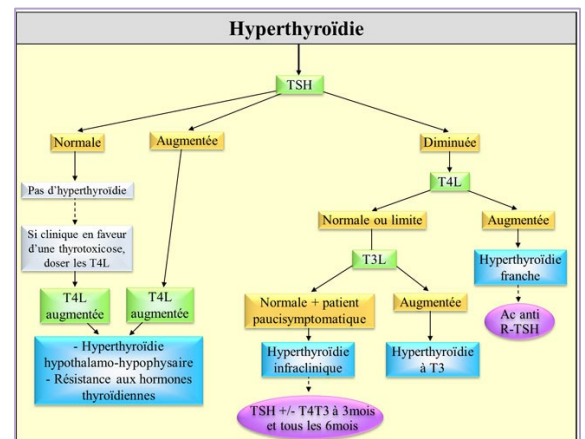
- L'hypothyroïdie clinique = patente ou avérée correspond à l'association de signes cliniques d'hypothyroïdie et d'une biologie perturbée (**TSH ↑ + T4 basse**)
- L'hypothyroïdie infraclinique = frustrée / AS correspond aux cas où la symptomatologie est frustrée ou absente et où la biologie est perturbée (**TSH ↑ et la T4 normale**)

Diverses étiologies de l'hypothyroïdie :

Pathologies	Physiopathologie	Critères cliniques
Thyroïdite de Hashimoto	Auto immune Anticorps anti TPO Anticorps anti thyroglobuline	Thyroïdite Goitre ferme hétérogène
Hypothyroïdie iatrogène	Iatrogène (amiodarone, interférons, lithium) : non échappement à l'effet Wolff Chaikoff	Thyroïdites
Hypothyroïdie secondaire (plus rare)	Insuffisance hypophysaire ou hypothalamique déficit en TSH	Origine tumorale chirurgicale ou survenue en post-partum

Diagnostic :

- Recherche des signes généraux, palpation de la glande thyroïde
- En 1^{ère} intention mesure de la TSH et **hypothyroïdie si TSH >5mU/l**
- Confirmation à **1 mois de la TSH et mesure de la T4 libre** pour préciser le diagnostic et l'intensité de l'hypothyroïdie
- Par des examens complémentaires recherches les étiologies :
- Recherche **auto-AC antithyroperoxydases et anti-thyroglobuline** pour permettre la mise en évidence d'une **thyroïdite d'Hashimoto**
- **Échographie thyroïdienne** en cas de palpation de la thyroïde anormale, et scintigraphie très peu réalisée sauf pour confirmer la présence de nodule



HYPOTHYROIDIE: THYROÏDITE

• Les signes cliniques:

Le tableau clinique de l'hyperthyroïdie peut être complet, sévère ou paucisymptomatique et trompeur.

L'hypothyroïdie frustrée représente la grande majorité des hypothyroïdies: les signes sont peu nombreux et non spécifiques.

• Les complications:

- Coma myxoédémateux: coma calme provoqué par un facteur déclenchant avec hypothermie, bradycardie voir défaillance cardiaque ou respiratoire.

• Les complications:

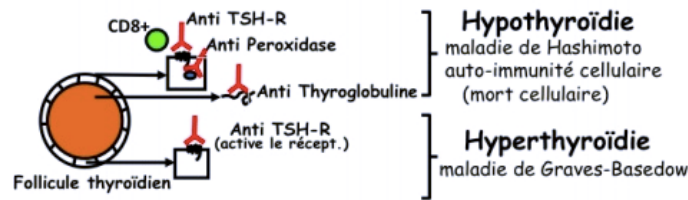
- Coma myxoédémateux: coma calme provoqué par un facteur déclenchant avec hypothermie, bradycardie voir défaillance cardiaque ou respiratoire.



- L'hypothyroïdie touche **plus fréquemment les femmes**, surtout après 50 ans. Elles sont environ 3% à en souffrir contre 0,5% des hommes
- L'hypothyroïdie est **3 fois plus répandue chez les femmes** que chez les hommes.
- Sa **fréquence augmente avec l'âge**, particulièrement après 65 ans.
- Le nombre de nouveaux cas chaque année n'excède pas 4/1000 chez les femmes. Il est inférieur à 1/1000 chez les hommes.
- L'hypothyroïdie est le **trouble le plus fréquent de la glande thyroïde**

MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIÉES AU DIABÈTE DE TYPE 1

- Maladies endocriniennes auto-immunes



- Maladies non endocriniennes auto-immunes



Post partum :

- Après l'accouchement : **thyroïdite du post-partum**
- Elle associe :
 - Une hypothyroïdie constatée en post-partum (période qui suit l'accouchement)
 - La présence d'un petit goitre
 - Des anticorps antithyroïdiens positifs dans 90 % des cas
- Cette hypothyroïdie est le plus souvent **transitoire et dure moins d'1 an**. Elle peut réapparaître ultérieurement dans 40 % des cas.

Hypothyroïdie congénitale :

- **Anomalie de développement et/ou de fonction de la glande thyroïde, anomalie présente à la naissance.** La glande thyroïde est normalement située à la base du cou. L'hypothyroïdie congénitale est le plus souvent due à une anomalie de la glande thyroïde (la thyroïde n'est pas capable de produire les hormones thyroïdiennes en quantité suffisante)
- Elle touche environ 1 nouveau-né /3000
- Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle très important pour le **développement psychomoteur et la croissance**, principalement à partir de la naissance, beaucoup moins avant la naissance. Elles sont également importantes pour le **maintien de la température corporelle, le tonus musculaire, le transit intestinal**.
 - **Ectopie thyroïdienne** dans 30-50 % des cas (la glande n'est pas à la base du cou du bébé)
 - **Athyroïse** dans 15-30% des cas (il n'y a pas de glande thyroïdienne)
 - **Hypoplasie de la glande thyroïde** dans moins de 5% des cas (petite taille)
- Très rarement, une mutation sur un gène impliqué dans le développement de la thyroïde est identifiée ; le plus souvent, il n'y a pas de cause génétique identifiée, et le risque d'une forme familiale est très faible. Les dysgénésies thyroïdiennes touchent 2/3 de filles et 1/3 de garçons.

Hypothyroïdie congénitale : clinique

- Signes néonataux : post terme, retard élimination du méconium (1^{er} caca du bébé), ictère prolongé
- Signe principal (rarement visible avant 3 mois) : **cassure staturo-pondérale**
- Autres : hypotonie, macroglossie, dysmorphie faciale, voix rauque, constipation, marbrures
- Retard mental et statural irréversible en l'absence de traitement et lésions osseuses évocatrices avec retard majeur d'ossification (nanisme possible)

Test de Guthrie : dépistage de 5 maladies dont **l'hypothyroïdie congénitale, hyperplasie des surrénales, mucoviscidose, drépanocytose, phénylcétonurie** => on pique le talon du bébé => goutte de sang sur un papier buvard

Hypothyroïdie : né post terme/ bradycardie / constipation / élargissement des fontanelle / Grosse langue / visage bouffi => retard mental

UE5 ENDOCRINOPATHIES : PHARMACIE CLINIQUE ET THYROÏDE (P.TILLEUL)

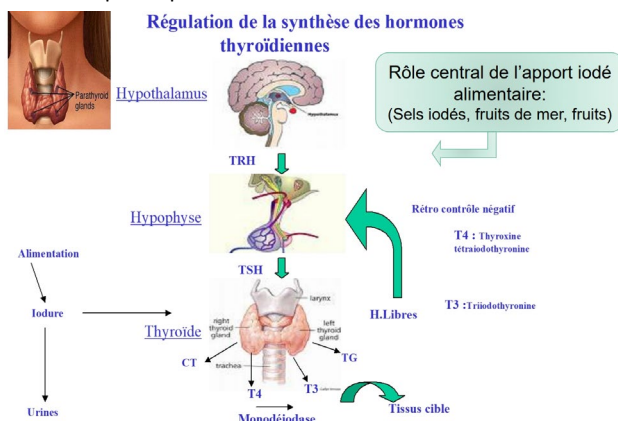
Rappel :

- 2 grands types de dysfonctionnement :

- **Hypothyroïdie**
- **Hyperthyroïdie**

Epidémiologie	
HYPO	2% population 8 x + de femmes que d'hommes TSH > normale chez 12% des femmes de + de 60 ans
HYPER	1% population 80% → ont pour origine la maladie de Basedow (origine auto-immune due à des Ig stimulantes se fixant sur récepteur à TSH et le stimuler)

- **Mécanisme de feed back** : la thyroïde est le seul organe capable à partir d'élément minéral de le transformer en des composés organiques (T3, T4, Thyroglobuline...). L'iode à l'état iodure dans l'alimentation est transformé puis pris en charge par la thyroïde
- **Lors d'un dysfonctionnement thyroïdien** : il y a une vraie hiérarchie de commandes avec l'hypophyse et hypothalamus => par ex : ↑ TSH ne signifie pas forcément un dysfonctionnement thyroïdien. Il faut observer la TRH quand la correction élémentaire que va être l'apport de LT4 ne marche pas, alors il faudra aller explorer plus loin



La différence pharmaceutique majeure entre Hypo et Hyper :

- **La durée de traitement**
 - **Chronique à vie pour l'HYPO** (correction symptomatique)
 - **Limitée 18 à 24 mois pour l'HYPER** (correction symptomatique + on va au-delà en traitant l'étiologie de la cause)
- **Conséquences :**
 - Fréquence +++ des ordonnances de **Levothyrox/antithyroïdiens**
 - Enjeux pharmaceutiques majeurs (en termes de santé publique) de :
 - La bonne connaissance de ces traitements et de leur environnement (bon usage) (tt sur du long terme)
 - De la capacité du pharmacien à analyser des situations particulières, et à être force de proposition, en lien avec le prescripteur

HYPOTHYROIDIE

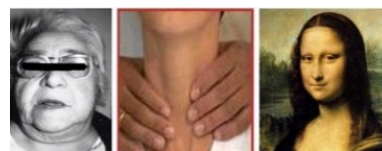
A partir d'un diagnostic clinique et biologique

- Sur base de la différenciation entre hypothyroïdie et autres anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- Le LEGO simple de **l'ajout d'une hormone déficitaire (LT4 ou L-thyroxine ou Levothyrox) : opothérapie**
- Cela se transforme en quelque chose de + complexe

Quand prescrit-on du Levothyrox ?

Dans un contexte de signes cliniques évocateurs de l'hypothyroïdie (les patients n'ont pas la totalité de ces signes) :

- Signes **cutanéomuqueux** avec dépilation, pâleur, cheveux secs
- Macroglossie (épaississement de la langue), raucité de la voix
- Signes généraux : **asthénie** (+ de 83%), ralentissement, prise de poids
- Signes digestifs avec constipation
- **Signes cardiovasculaires** : bradycardie, HTA, insuffisance coronarienne
- Signes musculaires : crampes, fatigabilité, réflexes ↘
- **Signes neuropsychiques** : dépression (+ de 50% des cas), anomalie canal carpien
 - ⇒ **Les morphotypes possibles sont assez nombreux donc le diagnostic ne se fait pas à vue d'œil (avec des signes particuliers d'effacement)**



Dès lors qu'il y a un contexte clinique => dosage se limitant à la TSH

si >10 ou si (5 ;10) avec symptomatologie clinique on traite le patient en substituant, on va donner de faibles doses et augmenter jusqu'à avoir un équilibre autour d'une valeur d'environ 100 microgrammes

- Dans un contexte biologique bien cadré (en complément des signes cliniques)



Comment le prescrit-on ?

- **Mécanisme substitutif du déficit hormonal**
- Posologie moyenne : de **100 à 150 µg/jour** en **1 prise le matin à jeûn (posologie en microgramme !!!)**
- Posologie établie par **paliers de 25 µg/semaine** en **démarrant à 25 ou 50 µg**
- **Comprimés sécables** de **25 à 200 µg** avec possibilité d'ajustement par paliers de **12,5 µg** => possibilité de titration
- Notion de **traitement à long terme**

Pourquoi cette thérapie substitutive est-elle si complexe ?

- Amorce d'explication : la structure du LT4
- **Très sensible à la différence de pH digestif car acide faible** : diff interindividuelle...Mais aussi intra-individuelle. Interactions médicamenteuses, interactions alimentaires
- Autres facteurs d'explication de la variabilité inter et intra-individuelle :
 - L'inertie jusqu'à certains seuils des mécanismes hormonaux
 - Lies aux feedbacks + et - sur l'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Quand prendre le levothyrox ?

- La prise de Lévothyrox® (lévothyroxine sodique) doit se faire **à jeun**, et au moins **20 à 30 min avant l'ingestion de nourriture** (modification du pH modifie l'absorption)
- La prise doit se faire avec de l'eau, du café, du thé ou tout liquide dit "neutre" (pas de jus de fruit, notamment d'orange).
- La prise ne doit pas se faire avec du lait car il ↓ son absorption.
- La prise de tout autre traitement doit se faire au minimum à **30 min de distance**.
- **Pour les traitements à base d'aluminium, de fer ou de calcium, un délai d'environ 2h doit être respecté**

	7h30	Si à 8 heures Petit déjeuner	9h30 Protecteurs gastriques
Lévothyrox 100µg			
Autres médicaments			
Pansements gastriques + Sel de fer			

A propos des substitutions : AFSSAPS (ancêtre ANSM) avait édité des recommandations (20 mai 2010) :

- Pour les génériques, constat d'intervalles **d'équivalence 90-111%** pour l'aire sous la courbe des [C] plasmatiques
- Pour les patients à risques :
 - Troubles cardio-vasculaires (IC ou coronarien, troubles du rythme)
 - Cancers thyroïdiens
 - Femmes enceintes
 - Patients âgés

→ Nécessité de vérifier le maintien de l'équilibre thérapeutique, voire biologique (contrôle TSH à 6 - 8 semaines)

- Renvoi sur l'intérêt clinique et médico-économique très relatif du générique dans cette famille thérapeutique (le générique n'a d'intérêt que pour les nouveaux patients)

ANSM en mars 2017 aborde le thème du changement de formulation du Lévothyrox :

- Message apaisant à destination des patients
- Optimisation de la formule visant à garantir une teneur en substance active plus constante pendant la durée de conservation du produit
- Suppression du lactose, excipient à effet notoire (excipient pouvant entraîner des intolérances individuelles, comme le lactose ou l'huile d'arachide, par exemple)
- Changement de couleurs des boîtes et des blisters
- Relais de traitement et suivi TSH à 6 - 8 semaines après instauration de la nouvelle formulation abordée

Pharmacovigilance et nouvelle formulation de Lévothyrox : ce que nous évoquons en 2020 :

- **Analyse scientifique des événements permet d'éviter les jugements tranchés**
 - Ne pas nier la plainte des patients
 - L'analyser – En estimer l'importance en % de patients traités
 - Réalité en termes de pharmacovigilance < buzz Lévothyrox
 - La réponse à la question de l'étiologie du phénomène observé ne sera pas immédiate:
 - Formulation galénique a-t-elle modifié le profil d'absorption ?
 - Malgré pharmacocinétique superposable des différentes formulations ?
- **Paradoxe de la réticence vis-à-vis des génériques de Lévothyrox* et des problèmes rencontrés avec le « princeps relifté »**
- Traitement par Lévothyrox* a toujours été délicat à équilibrer....
 - Acide faible avec fortes variations d'absorption intra et inter-individuelle
 - Paliers de dose plus faibles si problème
 - Par exemple en 7 ou 12 de 12,5µg (cpés SECABLES)

- Une étude pharmacocinétique récente réhabilite la plainte des patients **
 - Compare les cinétiques intra-individuelles des 2 formulations
 - Existence d'une différence non prévisible sur résultats des moyennes populationnelles
 - + de 50% des volontaires sains en dehors de l'intervalle fixé (90-111%) pour la bioéquivalence (au-dessus et en dessous) !!

Levothyrox et interactions :

Étiologie iatrogène	Mécanisme d'action	Ajustement posologique	Surveillance biologique
Carbamazépine Barbituriques Phénobarbital Phénytoïne Griséofulvine Rifampicine	☑ Métabolisme T3 T4 Risque d'hypothyroïdie clinique	Adaptation si besoin de la posologie pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt	Surveillance des concentrations sériques de T3 et T4
Anticoagulants oraux	Métabolisme - Effet de l'anticoag. Risque hémor	Adaptation lors de l'instauration du traitement de l'hypoT	Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et de l'INR
Kayexalate Sucralfate Topiques gastro intestinaux	↓ de l'absorption de LT4	Délai de 2 heures mini entre la prise d'un de ces traitements et le levothyrox*	
Sels de fer Voie orale	↓ de l'absorption de LT4	Prise de levothyrox à distance : + de 2 Heures	

Autres références la T3

- **T3 : Cynomel*** : ½ vie 14h au lieu de 48h **et est** réservée au traitement transitoire en remplacement de la LT4, 10 à 15j avant faire une scintigraphie thyroïdienne
- **Rationnel** : ↓ période d'hypothyroïdie avant scintigraphie



Risque iatrogénique et hypothyroïdie :

Amiodarone (Cordarone*)

- **Anti-arythmisant** très prescrit en France
- Le + souvent impliqué, à l'origine d'une surcharge iodée = ↓ de l'hormono Σ = puis retour à la normale
- Si blocage prolongé de l'organification de l'iode → **Hypothyroïdie = phénomène de Wolff - Chaikoff**
 - Représente 25% des hypoT du sujet âgé
 - **Profil bio** : T3 ↓, T4 ↓, TSH ↑ puis redevient normale

Au début le corps compense mais si hypothyroïdie latente => phénomène révélé par l'apport de l'amiodarone (iode)

Hypothyroïdie sous amiodarone :

- Confirmer l'hypothyroïdie : TSH élevée, T4 normale possible
- Différencier : l'hypo induite corps thyroïdien sain de l'hypo sur pathologie préexistante → échographie et dosage d'Ac
- Traiter : **LT4 (Levothyrox*)** à doses progressives

Autres risques iatrogéniques et hypothyroïdie :

La surveillance biologique d'un traitement à risque thyroïdien (le + souvent hypoT) :

- **Interférons (Introna*, Roféron*)**
 - HypoT ou hyperT sous traitement interférons (3% des cas)
 - Dosage TSH en instauration de traitement
 - Traitement correcteur
- **Lithium (Téralite)**
 - Dosage TSH en instauration de traitement
 - Traitement correcteur
- **Thérapies ciblées (anti- VEGF-Vascular endothelial growth factor)**
 - **Sunitinib (SUTENT*) – Sorafenib (NEXAVAR*) pazopanib (Votrient)**
 - Survient dans 20 à 80% des situations selon les médicaments
 - Traitement correcteur entre 2 cycles envisageable

Suivi, accompagnement du patient :

- **Signes d'hypo ou hyperthyroïdie très « expressif » sur le plan clinique**
 - Temps nécessaire à l'équilibration, ajustement de la bonne dose assez long (1/2 vie 168h = 1 semaine)
 - Préconiser un suivi médical et biologique, si perception d'un déséquilibre au plan clinique au-delà de ce temps d'instauration, ajustement
 - **Tachycardies sous traitement = surdosage** → relative urgence thérapeutique → **prescription β-bloquants** (+ rapide que ↓ doses de LT4)
- Vérification des interactions médicamenteuses potentielles (cf fiche) si problème, dont les non répertoriées (IPP)
- S'assurer des espaces de prises avec pansements gastriques (même non prescrit)

Plans de prise de ces traitements

- **1 prise / jour**
- Des comprimés sécables de **25 à 200µg**
- Existence d'une **forme gouttes pour pédiatrie et lorsque problème de déglutition**
- **30 min avant les repas**
- + de 2 h de distance de tout pansement gastrique ou sels de fer

Cas particulier de l'interaction avec le soja en pédiatrie dans le traitement de l'hypothyroïdisme congénital : ↑ TSH chez enfants recevant du soja → Titration TSH et T4 et si nécessaire ↑ doses Levothyrox

HYPERTHYROÏDIE

Clinique en « miroir » /HypoT

- **Dysrégulation thermique** : thermophobie, hypersudation, moiteur
- **Perturbation de la soif, polydipsie, polyurie**
- **Troubles cardiovasculaires** : tachycardie régulière, ↑ lors des efforts et des émotions avec palpitations et parfois dyspnées
- **Maigrissement progressif et constant, appétit conservé**
- De la fréquence des selles par **accélération du transit ou diarrhées motrices**
- **Signes musculaires, atonie musculaire, asthénie**
- **Troubles neuropsychiques** : agitation, irritabilité, syndrome délirant, apathie, tremblement digital

Hyperfonctionnement de la glande thyroïde = ↑ production des hormones thyroïdiennes

- **Forme clinique** : **TSH ↓ + T4 et/ou T3 ↑**
- **Forme infra clinique** : **TSH ↓ + T4 et/ou T3 normale**

Étiologies des hyperthyroïdies

- **Hyperthyroïdies d'origine auto-immune** : maladie de Basedow/thyroïdite de Hashimoto dans sa phase initiale/thyroïdite du post partum
- **Nodules hypersecrétants** : goitre multinodulaire (HT déclenchée par un apport massif d'iode) ou adénome toxique
- **Hyperthyroïdies iatrogènes** : iode, interféron et hormones thyroïdiennes
- **Thyrotoxicose gestationnelle transitoire**

Un repos physique et psychique est indispensable à l'instauration de tout TTT. Cette mise au repos s'accompagne très souvent d'un TTT symptomatique transitoire comprenant un anxiolytique et un Bbloquant non cardiosélectif

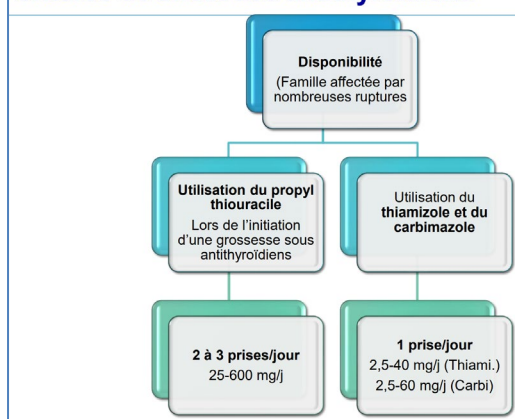
Traitements

- **Antithyroïdiens de synthèse** :
 - **Carbimazole (Néomercazole*)** : de 20 à 60 mg en tt d'attaque
 - **Autres alternatives** : **Benzyl-thiouracile (Basdène*)** et **Propyl- thiouracile (PTU*)**
- **β-bloquants prescrits le 1^{er} mois pour contrôler les effets cardiaques notamment de l'HyperThyroïdie**
 - **Propranolol 40mg** : ½ cp matin et soir
 - Bradycardisant avant effet du traitement de fond de l'HypoT (délai + court d'action pendant phase à risque de la pathologie)
- **Levothyrox** prescrit pour obtenir l'**euthyroïdie = neutralité de la glande thyroïde** (*discuté et dépend des équipes*)
- **Traitements non médicamenteux à ne pas oublier** :
 - **Chirurgie d'exérèse**
 - **Traitement par I₂ radioactif** (pour les 2 traitements, notion de suivi 1x/an de la TSH)
- Notion de durée moyenne de traitement de **18 mois**

Effets indésirables des antithyroïdiens*

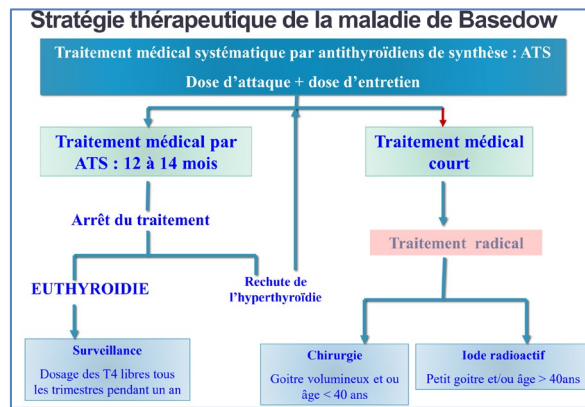
COMMUNS 1 à 5% des cas	- rashes cutanés et urticaire - épigastralgies - réactions fébriles - arthralgies - leuco-neutropénie transitoire - modifications du goût : - hypoguesie (pour carbimazole et thiamazole), - goût amer ou métallique (PTU et BZU) - alopecie - perturbations mineures des fonctions hépatiques - Apparition d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)
Rares et sévères < 1% des cas	- agranulocytose aiguë (0,2 à 0,5 %) - hypoplasie médullaire - hépatites : - cytolytiques (PTU et BTU), - réjectionnelles (carbimazole et thiamazole) - vascularites immuno-allergiques liées aux ANCA (PTU) - hypoglycémies par anticorps anti-insuline

Critères de choix des antithyroïdiens*



Surveillance :

- **Phase visant l'euthyroïdie (tt d'attaque) :**
 - Dosage régulier de la T4L ou de la T3L (s'il s'agit d'une hyperthyroïdie à T3) est à réaliser à partir de la 4^{ème} semaine. Euthyroïdie = normalisation de la T4L (ou T3L).
 - Le dosage de la TSH est inutile à cette phase du traitement.
- **Phase d'entretien , 2 possibilités :**
 - **ATS seul** : dosage de T4L (ou T3L) à répéter pour adapter la dose des ATS
 - **ATS + Lévothyrox** : dosage TSH + T4L (ou T3L) tous les 3 à 4 mois durant toute la période de traitement restante
- **Surveillance NFS-plaquettes** tout au long du ttt par ATS : Tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois, puis lors de chaque contrôle TSH, T4L après ou lors de la survenue d'une infection fébrile.
- **Dosage des Ac antiR de la TSH** utile dans la prédiction d'une récurrence de la maladie de Basedow. Si élevé à la fin du ttt médical = rechute quasi inéluctable et précoce.
- **Surveillance annuelle clinique et biologique en cas d'anomalie clinique** (TSH, T4L) pendant 2-3 années après l'arrêt du ttt en raison du risque de récurrence



Hyperthyroïdie sous amiodarone

- En général T4 ↑ + TSH quasi nulle et T3 normale ou ↑
- 200mg d'amiodarone = 75 mg d'iode
- **Correspondant à 90x la dose moyenne d'iodure ingérée !!**

Type 1:

- **Patients ayant des troubles thyroïdiens pré-existants** avec pathologie thyroïdienne pré-toxique (adénome, goître, maladie de Basedow)
- **Autonomisation de la glande** : stimulation de synthèse du transporteur de l'iode + Ac anti-récepteurs de TSH contrecarrent l'effet inhibiteur de la surcharge iodée

Objectif = bloquer l'organification de l'iode et la synthèse des hormones thyroïdiennes

- Arrêt de l'amiodarone
- Prescription d'ATS (PTU)
- Eventuellement prescription de **perchlorate de potassium**

Type 2 :

- **Patients à fonction thyroïdienne normale → hypothèse de la destruction et effet inhibiteur de la surcharge iodée => Corticothérapie = doses élevées de corticoïdes** pendant 1 à 2 mois puis posologie dégressive

Spécialité thyrogen

Indications :

- Thyrogen indiqué pour la préparation à la réalisation du dosage de la thyroglobuline (Tg) sérique associé ou non à la scintigraphie à l'iode radioactif pour la détection de tissu thyroïdien résiduel et de cancer bien différencié de la thyroïde,
- Chez des patients thyroïdectomisés, maintenus sous traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes (TFHT).

Dispensation hospitalière :

- Boîte de 2 flacons 0,9mg de thyrotropine alpha (+ 2 ampoules d'eau ppi)
- **Poso** : 2 injections IM réalisées à 24h d'intervalle et 24h avant le traitement par l'iode 131
- Parfois injection sous cutanée car traitements anticoagulants
- ↑ des tx de TSH plusieurs jours après traitement
- A conserver au réfrigérateur
- Injection dans les 3h après sortie du réfrigérateur
- EI : vertiges, céphalées, paresthésie, NV parfois tremblement, asthénie
- Arrêt du Levothyrox*

CCL :

- + de L-Thyroxine® prescrite (nombre + durée) que de Neomercazole® (Ie + prescrit des anti-thyroïdiens)
- Médicaments de prescription et de dispensation délicate :
 - Formes galéniques
 - Poso progressives
 - Effets indésirables à bien identifier. Modalités de prises/repas
- Justifient une bonne connaissance des traitements ⇒ pour formuler un conseil pharmaceutique judicieux participant à l'optimisation des traitements

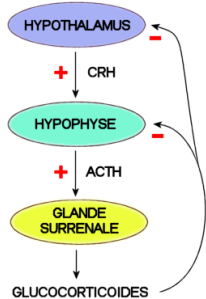
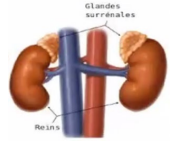
UE5 ENDOCRINOPATHIES : SÉMIOLOGIE DES SURRÉNALES (F.CAMPEOTTO)

RAPPEL

Tout part du cerveau : hypothalamus, hypophyse et glandes endocrines ayant des effets biologiques sur les tissus cibles

C'est l'antéhypophyse principalement qui sécrète les hormones

Les **glandes surrénales** : 2 toutes petites glandes en chapeau au-dessus des reins.



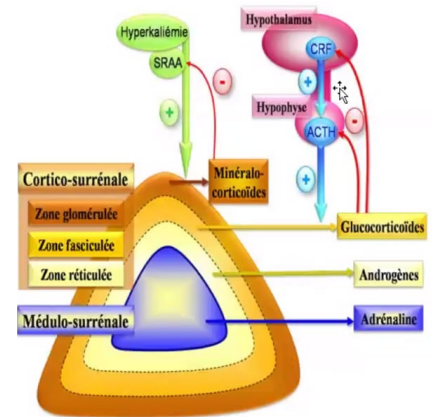
L'axe cortico-surrénalien

- L'hypothalamus sécrète de la **CRH** qui agit sur l'hypophyse qui agit sur la **glande surrénale** via l'**ACTH**.
- La glande surrénale sécrète des hormones dont les glucocorticoïdes
- **Rétrocontrôle négatif** : agit sur l'hypophyse et l'hypothalamus si sécrétion accrue de glucocorticoïdes

En **bleu** = **médullosurrénale** : centre de la glande surrénale, lieu de sécrétion de l'**adrénaline**.

Les **couleurs marrons** : **zone cortico-surrénale** (périphérie) : de l'intérieur vers l'extérieur :

- **Zone réticulée** : sécrétion d'**androgènes** : chez les hommes et les femmes
- **Zone fasciculée** : sécrétion des **glucocorticoïdes** : **cortisol** = agit sur le métabolisme : hormone hyperglycémisante, intervient dans le catabolisme protéidique et sur la lipolyse. Agit sur la régulation de la tension artérielle, immunomodulatrice, action anti-inflammatoire. Il y a un pic de sécrétion le matin : donc on prélève le cortisol le matin, à jeun au réveil
- **Zone glomérulée** : sécrétion des **minéralocorticoïdes** : l'**aldostérone** (régule la circulation de l'eau et des minéraux, dans le système rénine-angiotensine aldostérone, action au niveau du rein)



PHEOCHROMOCYTOME

Tumeur de la médullosurrénale sécrétant des catécholamines par épisodes paroxystiques.

- Dans la majorité des cas la tumeur est bénigne (90%), 10% sont malins.
- Hormones sécrétées : **adrénaline, noradrénaline**
- Il faut chercher une **cause génétique** : Néoplasies Endocriniennes Multiples (NEM) : hyperstimulation d'au moins 2 glandes

Clinique

- **HTA paroxystique sur fond d'HTA permanente** : caractérise le terrain et entraîne des « malaises à répétition »
- **Triade** : **céphalées + sueurs + palpitations**

Diagnostic

- Faire le **dosage des catécholamines urinaires sur 24h** : elles sont ↑
- Faire une **imagerie** pour rechercher la localisation du phéochromocytome : IRM thoraco-abdominale, scintigraphie au MIBG corps entier pour rechercher des localisations ectopiques

Prise en charge : **baisse de la tension artérielle et chirurgie avec tumorectomie**

INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGÜË

2 urgences en endocrinologie : **décompensation acido-cétosique du diabète** et **insuffisance surrénalienne**

- L'insuffisance surrénale **aiguë** est **souvent d'origine basse** : sur l'organe surrénal et pas l'hypophyse
 - Insuffisance surrénale corticotrope décompensée par des infections ou interruption du traitement
 - Nécrose hémorragique bilatérale des surrénales
 - Bloc enzymatique complet avec un déficit en 21-OH

+++ Tableau clinique alarmant +++ :

- **Troubles digestifs +++** : nausées, vomissements, douleurs abdominales
- Confusion, fièvre
- Déshydratation, collapsus, choc hypovolémique, hyponatrémie et hyperkaliémie (*faire ionogramme sanguin*) + hypoglycémie
- **Cortisol et aldostérone ↓ et ↑ ACTH** pour compenser la baisse de cortisol et d'aldostérone (dosages à 8h du matin)
- Il faut rechercher un facteur de décompensation (bilan infectieux)

Thérapeutique :

- **100 mg hydrocortisone** en IM à faire **en urgence**
- Réhydratation et expansion volémique
- Recherche d'un facteur déclenchant et ATB
- Prévention et éducation sur la surrénale

INSUFFISANCE SURRÉNALE LENTE

Insuffisance surrénale **chronique périphérique basse et lente** = **maladie d'Addison**.

Différent de l'insuffisance corticotrope haute : origine hypophysaire, n'agit pas sur la sécrétion d'aldostérone

JFK était bronzé toute l'année parce qu'il avait un problème de surrénales = maladie d'Addison

Clinique-Biologie :

- **Mélanodermie** due à l'↑ d'ACTH (mélanine donne la couleur de peau. Pigmentation prédominant sur les zones exposées au soleil, zones de frottement, plis palmaires et ongles, tâches ardoisées, sur muqueuse buccale)
- **Asthénie** physique et psychique le soir, **amaigrissement, anorexie** : dans 100% des cas mais conservation d'une appétence pour le sel
- **Aménorrhée secondaire**
- **Troubles digestifs** : diarrhée, douleurs abdominales, **nausées** : doit faire craindre l'IS aiguë
- **Hypotension, hyponatrémie, hyperkaliémie**

Diagnostic

- Dosage à 8h du matin : **cortisol ↓ et ACTH ↑**
- **Test au synacthène négatif** : montre une absence de stimulation du cortisol à 30 min.

Traitement : hormonothérapie substitutive à vie

- Glucocorticoïdes = **hydrocortisone** 30 mg/j adapté à la fatigue
- Minéralocorticoïdes = **fludrocortisone** 50 à 100 µg/j adapté à la tension artérielle
- Traitement étiologique quand c'est possible
- ETP

Causes d'insuffisance surrénale lente : maladie d'Addison et tuberculose :

Rétraction corticale auto-immune ++ (Addison) : 60%	Tuberculose (TBC) bilatérale des surrénales (20%)
Femme d'âge moyen	Contexte d'immunodépression
Signes d'ISC + signes d'auto-immunité	Signes d'ISC + TBC + immunodépression
Atrophie des surrénales au scanner	Calcifications bilatérales des surrénales au scanner
Recherche d'hypothyroïdie associée	Sérologie VIH, recherche d'autres localisations de la TBC

INSUFFISANCE CORTICOTROPE

Insuffisance surrénalienne

Insuffisance **haute** : **insuffisance en CRF, ACTH**. C'est une insuffisance hypothalamo-hypophysaire

Étiologies : corticothérapie au long cours, l'hypothalamus est mis au repos, insuffisance antéhypophysaire (recherche d'un adénome hypophysaire)

Clinique :

- Asthénie, hypotension, dépigmentation, pâleur, pas de signes d'hypo-aldostéronisme
- **Cortisol et ACTH ↓**

Traitement : hydrocortisone 20 mg/j

La prise en charge IS

- **Traitement substitutif**
- **Traitement de la cause s'il y a lieu**
- **ETP** :
 - Régime normosodé, pas d'automédication (laxatifs et diurétiques en particulier)
 - Doubler ou tripler la dose d'hydrocortisone en cas de fièvre ou de pathologie intercurrente, ↑ la dose en cas de grossesse
 - Connaître les signes d'insuffisance surrénale
 - Avoir chez soi une ampoule d'hydrocortisone injectable à injecter en IM en cas de vomissements, de malaise ou d'autres signes de décompensation surrénalienne
 - Traitement à vie
 - Porter sur soi une carte de traitement
 - Prévenir tout nouveau médecin consulté (anesthésiste)
- **Surveillance**

IS CHEZ L'ENFANT

Adrénoleucodystrophie

Maladie récessive liée à l'X, entraînant une accumulation d'acides gras à très longue chaîne, par mutation d'un gène codant pour un transporteur de ces molécules dans le peroxysome.

- Touche les **garçons** dans l'enfance ou au début de l'âge adulte
- **Déméylinisation du SNC = handicaps lourds**
- Associe une **IS à des troubles neurologiques** d'aggravation progressive mais d'intensité et de date d'apparition variable. L'IS peut au début apparaître isolée

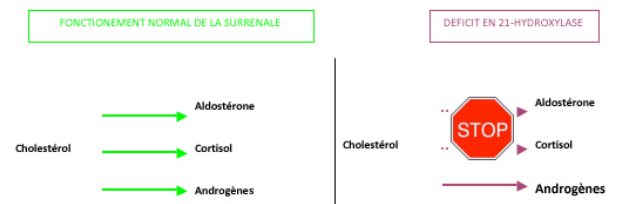
Bloc enzymatique = hyperplasie congénitale des surrénales

Maladies autosomiques récessives liées à une mutation d'un gène codant pour une enzyme de la stéroïdogenèse

- Le gène le plus souvent en cause est celui codant pour la 21 hydroxylase. Le **cortisol et l'aldostérone ne sont pas synthétisés normalement d'où l'insuffisance surrénale**. Les précurseurs s'accumulent en amont du bloc et sont déviés vers la voie des androgènes, d'où une **ambiguïté sexuelle chez la petite fille**
- Dans les formes complètes, le **diagnostic est fait dans la période néonatale sur une déshydratation avec perte de sel, mauvaise prise de poids, RGO/ vomissements, hypotonie**

Schéma de gauche : normalement, à partir du cholestérol grâce à la 21 hydroxylase il y a fabrication de l'aldostérone, cortisol et androgènes.

Schéma de droite : qd il y a une ↑ en amont de la 17 OHP, la 21 hydroxylase est défaillante et donc il y a une fabrication importante d'androgènes (fœtus imprégné d'androgènes de façon excessive)



Dépistage néonatal pour tous, mais **l'ambiguïté est visible chez les filles dès la naissance** (virilisation), différent des garçons (on ne verra rien). La fille va naître avec des grosses lèvres qui ressemblent à des bourses, un clitoris qui ressemble à une verge : ambiguïté.

Si on palpe les testicules on sait que c'est un garçon.

Si les deux testicules sont vides, a priori ce sont des grandes lèvres et donc une fille.

Test de Guthrie

- J3 de vie en étant alimenté +++ à partir de sang du talon mis sur un buvard
- Dépistage de 5 maladies : **phénylcétonurie, mucoviscidose, hypothyroïdie congénitale, drépanocytose, hyperplasie congénitale des surrénales**

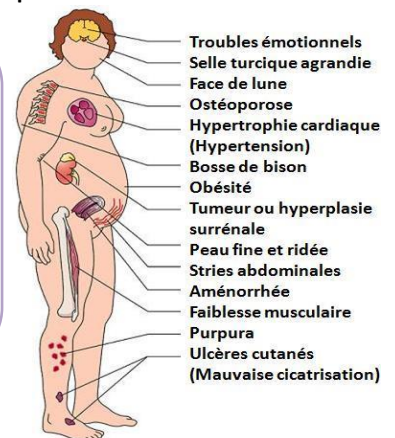
SYNDROME DE CUSHING = HYPER CORTISOLISME

Lorsqu'un patient présente un ensemble de manifestations cliniques (symptômes et/ou signes) apparues parce que son organisme a été soumis à un **excès durable d'hormones à action « glucocorticoïdes »**

- La manifestation la plus visible est l'apparition d'une obésité de la partie supérieure du corps et un aspect **bouffi du visage**
- 2 types d'hormone à action « **glucocorticoïde** » :
 - Une hormone naturelle sécrétée par les surrénales : **cortisol**
 - Hormones synthétiques**
- Associé à une **mortalité 4 fois supérieure à la population normale** due principalement aux complications cardiovasculaires (HTA et événements thromboemboliques) et à la susceptibilité aux infections bactériennes
- Les effets psychiques et physiques sont presque tous **réversibles** donc **un diagnostic et un traitement précoces sont essentiels**

Clinique :

- Obésité androïde (ventre)**, répartition facio-tronculaire des graisses : **bosse de bison**
- Hypercatabolisme protéidique** : atrophie cutanée, vergetures, érythrose, syndrome myopathique : signe du tabouret = *difficulté à se lever du tabouret*
- Fragilité capillaire** (ecchymoses, taches purpuriques, hématomes)
- Ostéoporose**
- HTA**
- Hyper-androgénie** : hirsutisme, acné, aménorrhée
- Dépression, psychose, asthénie**
- Infections**
- Biologie « tout augmente » : **hyperleucocytose, glycémie, lipidémie, cortisolémie**



Causes du syndrome de Cushing

Cause exogène = Syndrome de Cushing exogène ou iatrogène : prise de médicaments (administration prolongée de fortes concentrations) contenant des glucocorticoïdes comme l'hydrocortisone

Cause endogène = Syndrome de Cushing endogène : production excessive de cortisol par une ou deux surrénales. Provoqué par :

- Tumeur hypophysaire = maladie de Cushing** : 70 % des cas endogènes
- Tumeur surrénalienne** : 15 % des cas endogènes
- Des causes autres ou inconnues** : 15 % des cas endogènes

Syndrome de Cushing ACTH dépendant (haut) : maladie de Cushing, carcinome hypophysaire, hyperplasie corticotrope, ectopique ACTH, ectopique CRH

Syndrome ACTH indépendant (bas) : adénome surrénalien, carcinome surrénalien, hyperplasie micronodulaire, hyperplasie macronodulaire, syndrome de McCune Albright

HYPER-ALDOSTERONISME PRIMAIRE

Représente 2% des HTA : **HTA résistante aux traitements et récente + hypokaliémie**

- Dosage : **rénine ↓ et ↑ aldostérone**
- Explorations dynamiques
- Scanner ou IRM des surrénales, scintigraphie = adénome de Conn

ADENOMES HYPOPHYSAIRES

Syndrome tumoral :

- **Céphalées** : isolées ou associées à une hypertension intracrânienne (HTIC)
- **Hémianopsie bi-temporale** : atteinte du chiasma optique, troubles oculaires
- **Paralysie oculo-motrice avec diplopie** : vision double
- **HTIC** : céphalées, nausées/vomissements, diplopie, œdème papillaire, trouble de la conscience

Conséquences du syndrome d'insuffisance anté-hypophysaire :

- **Déficit gonadotrope** : donne une aménorrhée secondaire
- **Déficit somatotrope** : chez l'enfant : retard de croissance avec absence d'hormone de croissance,
- **Déficit thyrotrope** : syndrome d'insuffisance thyroïdienne
- **Déficit corticotrope** : syndrome d'insuffisance corticotrope sans atteinte des minéralocorticoïdes, sans mélanodermie
- **Déficit en prolactine**

Adénome à prolactine : sécrétion anormale de prolactine, galactorrhée, aménorrhée

Acromégalie : syndrome dysmorphique avec un élargissement des mains et pieds, HTA, troubles métaboliques (diabète)

UE5 ENDOCRINOPATHIES : PHARMACIE CLINIQUE CORTICOTHERAPIE (O.BOURDON)

INSUFFISANCE SURRÉNALE LENTE

Epidémiologie

- Insuffisance surrénale lente : **rare** (1/10 000 habitants) mais potentiellement **grave en raison du risque d'insuffisance surrénale aiguë** qui peut survenir à tout moment : **complication létale en l'absence d'un traitement rapide et adapté**
 - Une **pathologie chronique** probablement **sous diagnostiquée** (en particulier pour les formes secondaires à une **corticothérapie prolongée**)
- Prise en charge permet d'assurer au patient une **qualité de vie satisfaisante** et de le mettre à l'abri d'une **décompensation aiguë**
- Les signes cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénale s'expliquent par le **rôle des différentes hormones normalement produites par le cortex surrénalien** :
 - Le **cortisol**, dont la sécrétion est **stimulée par l'ACTH hypophysaire** et qui exerce un **rétrocontrôle négatif** sur la sécrétion d'ACTH, a des points d'impact multiples, parmi lesquels :
 - ⇒ Stimulation de la néoglucogenèse, donc un effet **hyperglycémiant**
 - ⇒ Stimulation du catabolisme protéidique
 - ⇒ Stimulation de la lipogenèse (viscérale et région faciotronculaire)
 - ⇒ Inhibition de la sécrétion d'hormone antidiurétique
 - ⇒ Action stimulante sur le SNC
 - ⇒ Effet anti-inflammatoire et antipyrétique
 - ⇒ Stimulation du tonus vasculaire
 - ⇒ Effet minéralocorticoïde à forte dose
 - **Aldostérone** a une **action essentiellement rénale** :
 - ⇒ Rétention sodée et excrétion de potassium (effet minéralocorticoïde)
 - ⇒ Sous la dépendance prépondérante de la **rénine**
 - ⇒ Sa sécrétion est donc préservée en cas d'insuffisance surrénale haute par manque d'ACTH
 - **Androgènes surrénaliens** (DHEA Déhydroépiandrostérone surtout) :
 - ⇒ Sont stimulés par l'ACTH
 - ⇒ Leur manque peut expliquer une **dépilation** chez la femme

Différents types

- **Insuffisance surrénale périphérique** :
 - **Causes surrénaliennes**, auxquelles on réserve le nom de **maladie d'Addison**, caractérisée par un déficit qui touche à la fois le **cortisol** et l'**aldostérone**
 - Signes cliniques sont marqués, en particulier **l'hypotension**. Il existe une **perte de sel** et une tendance à **l'hyperkaliémie**
 - **ACTH élevée** par **perte du rétrocontrôle négatif** expliquant la **mélanodermie** (car l'ACTH se lie à des récepteurs cutanés qui stimulent la synthèse de mélanine)
- **Insuffisance surrénale haute** :
 - Causes **hypophysaires**, la plus fréquente étant **l'arrêt d'une corticothérapie prolongée**
 - Sécrétion d'**aldostérone préservée**, expliquant un tableau habituellement moins sévère
 - En **l'absence de perte de sel**, le collapsus est plus rare
 - **L'hyponatémie** traduit une rétention hydrique par augmentation de la sécrétion d'ADH (*antidiuretic hormone*)
 - **L'ACTH est normale ou basse** et le **teint pâle**

Signes cliniques

- Il faut bien différencier :
 - L'insuffisance surrénale liée à une pathologie des glandes surrénales elles-mêmes : insuffisance surrénale primaire, périphérique, ou maladie d'Addison
 - Insuffisance corticotrope liée à un manque d'ACTH

Insuffisance surrénale primaire (maladie d'Addison) :

- Tableau **peu spécifique** et **début insidieux** rendent le diagnostic difficile
- Seule la **mélanodermie** est évocatrice mais elle peut être difficile à apprécier
- Parmi les manifestations, on peut trouver :
 - **Asthénie physique et psychique** : elle est constamment présente, augmentée au cours de la journée et à l'effort
 - **Amaigrissement, l'anorexie** (100 % des cas également) avec toutefois conservation d'une appétence pour le sel
 - **Hypotension artérielle** (dans 90 % des cas) se manifestant au début par une hypotension orthostatique et une accélération du pouls, traduisant la déshydratation extracellulaire
 - **Nausées très fréquentes** avec apparition de vomissements, de diarrhée et de douleurs abdominales doivent faire craindre l'insuffisance surrénale aiguë
 - **Mélanodermie** (80 % des cas) : pigmentation prédominant sur les zones exposées au soleil, les zones de frottement, les plis palmaires et les ongles ; taches ardoisées sur la muqueuse buccale
- Parmi les manifestations plus inconstantes, on trouve un **syndrome dépressif** et chez la femme, une **aménorrhée**, une **dépilation axillaire** et **pubienne**

Signes biologiques

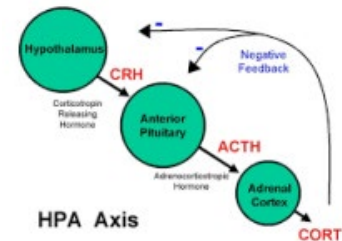
- Ionogramme peut être **normal**. Il peut aussi montrer une tendance à **l'hyponatémie et à l'hyperkaliémie** qui doivent faire évoquer le diagnostic, ainsi qu'une fuite sodée (natriurèse augmentée)
- Hypoglycémie rare, sauf lors des poussées
- L'hémogramme peut montrer une anémie modérée, normochrome, normocytaire, une leucopénie et une hyperéosinophilie

Particularités de l'insuffisance surrénale haute corticotrope

- Il n'y a **pas de perte de sel** car la sécrétion d'**aldostérone est préservée** et l'**ACTH est basse**
- Les signes cliniques sont souvent moins marqués, en particulier la baisse tensionnelle et les troubles digestifs. **L'asthénie** peut être la seule manifestation clinique. L'état de choc est rare (mais grave)
- La mélanodermie est remplacée par une **pâleur +++**
- Il peut s'y associer, en fonction de l'étiologie, des signes témoignant du déficit des autres hormones hypophysaires, un syndrome tumoral avec des signes de compression chiasmatique et des céphalées
- On peut observer une **hyponatrémie** (de dilution) mais **pas d'hyperkaliémie**
- L'**hypoglycémie** est plus fréquente en cas d'insuffisance antéhypophysaire globale

Manifestations cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénale chronique

	Insuffisance surrénale primaire	Insuffisance surrénale haute (corticotrope)
	Fatigue, dépression, anorexie, perte de poids, hypotension, hypotension orthostatique	
Peau et muqueuses	Hyperpigmentation	Pâleur, même sans anémie
Troubles ioniques	Hyperkaliémie Hyponatrémie par perte de sel	Kaliémie normale Hyponatrémie de dilution
Maladies ou symptômes associés	Pathologie auto-immune associée (hypothyroïdie, vitiligo, etc.) Tuberculose	Autres manifestations d'insuffisance hypophysaire : hypogonadisme, hypothyroïdie centrale, diabète insipide, etc. Céphalées, troubles visuels



Diagnostic

- Il repose sur les **dosages des hormones surrénaliennes** (cortisol, aldostérone) et de l'**ACTH**
- Toutefois, il ne faut en aucun cas attendre les résultats pour débuter le traitement lorsque l'on suspecte une insuffisance surrénale.
- Test au synacthène** : injection IM ou IV de 0,25 mg de Synacthène ordinaire (tetracosactide : analogue de l'ACTH), attention ne pas confondre avec forme retard
 - Dosage de la cortisolémie à 1 h : le test positif si la cortisolémie au temps indiqué dépasse 210 ng/mL (21 mg/100 mL) ou 600 nmol/L
 - Une **réponse insuffisante** lors du test au Synacthène **affirme l'insuffisance surrénale**
 - Une **réponse normale élimine une insuffisance surrénale périphérique** (maladie d'Addison)
 - En revanche, lorsque l'on évoque une **insuffisance corticotrope**, il faut savoir que le test au Synacthène peut être **faussement normal** (10 % des insuffisances corticotropes). Lorsque la suspicion clinique est forte, il faut alors compléter l'exploration par un **test à la métopirone** ou par une hypoglycémie insulinique. La réalisation de ces 2 tests ne peut être effectuée qu'en milieu hospitalier spécialisé.

Causes d'insuffisance surrénale basse (maladie d'Addison) :

Origine auto-immune

- Origine auto-immune concerne environ 80 % des cas, c'est donc de loin la cause la plus fréquente
- Elle est plus fréquente chez la **femme** que chez l'homme (sex-ratio de 3/1)
- On retrouve fréquemment des **antécédents familiaux de maladies auto-immunes**.
- La maladie d'Addison peut être isolée ou associée à d'autres maladies auto-immunes : thyroïdite de Hashimoto (syndrome de Schmidt) +++, diabète de type 1, insuffisance ovarienne prématurée (ménopause précoce), vitiligo, etc.
- Deux syndromes ont été bien caractérisés** : polyendocrinopathie auto-immune de type 1, polyendocrinopathie auto-immune de type 2

Tuberculose bilatérale des surrénales

- 20 % des cas de maladie d'Addison en France.
- Une localisation du BK (bacille de Koch) dans les surrénales suite à une dissémination hématogène ne devient habituellement parlante que plusieurs années après la première localisation de la tuberculose
- Terrain** : il s'agit souvent de sujets transplantés (provenant de pays dans lesquels la tuberculose est endémique) ou immunodéprimés, avec antécédents de tuberculose et/ou autre atteinte symptomatique de la maladie

Au cours de l'infection par le VIH

- Localisation surrénalienne d'une infection opportuniste (CMV ++, toxoplasmose, BK ou mycobactérie atypique, cryptococcose ou histoplasmosse), d'une pathologie maligne

Chez l'enfant

- Insuffisance surrénale rare et les causes **génétiques** sont de loin les plus fréquentes : **Adrénoleucodystrophie** (maladie récessive liée à l'X), **Bloc enzymatique** (hyperplasie congénitale des surrénales, *maladie récessive*)

Autres causes surrénaliennes

- Iatrogènes** : surrénalectomie bilatérale, anticortisolique de synthèse (Op'DDD : Lysodren®), kétoconazole (Ketoconazole HRA®)
- Métastases bilatérales** : cancer du poumon, cancer du rein, du sein ou ORL
 - Le scanner montre 2 masses surrénaliennes
- Tumeurs primitives bilatérales** : lymphome
- Maladie infiltrative** : sarcoïdose, amylose
- Causes vasculaires** : nécrose des surrénales à l'occasion d'un état de choc, thrombose des veines surrénaliennes,

Causes d'insuffisance corticotrope

- La cause de loin la plus fréquente est l'**interruption d'une corticothérapie prolongée**
- Il faut habituellement une **dose supraphysiologique** : plus de 30 mg d'équivalent **hydrocortisone**, soit plus de 7 mg de **prednisone**, par exemple) pendant 3 à 4 semaines
 - Grande variabilité individuelle dans la sensibilité de l'axe aux corticoïdes
- Les **antécédents de corticothérapie** doivent être recherchés en sachant que d'autres voies d'administration, autres que la voie orale, peuvent être en cause : corticothérapie percutanée, intramusculaire (formes retard +++), intra-articulaire, forme inhalée.

- Au cours d'une corticothérapie, l'axe hypophysosurrénalien est constamment freiné. **Une décompensation peut survenir en cas de pathologie intercurrente ou en cas de dose < 5 mg d'équivalent prednisone** (correspondant à 20 mg d'hydrocortisone)
- **Autres causes** : tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire, atteinte auto-immune (hypophysite), granulomatose (sarcoïdose en particulier), traumatisme, chirurgie hypophysaire, radiothérapie, nécrose brutale à l'occasion d'un choc hypovolémique dans le post-partum (syndrome de Sheehan) (très rare)
 - Dans ces situations, le déficit corticotrope est rarement isolé. Il s'associe le plus souvent à une insuffisance d'autres axes hypothalamo-hypophysaires et/ou à des signes neurologiques

Prise en charge

- Traitement doit avoir **débuté sans attendre le résultat des dosages hormonaux**
 - Il est du reste parfaitement possible de débiter le traitement et de faire dans un 2^{ème} tps le test au Synacthène® ainsi que le dosage d'ACTH.
 - Compte tenu de la **durée de vie très courte** de l'**hydrocortisone**, il suffit de faire les prélèvements avant la prise du matin.
- Prise en charge comporte **4 volets** :
 - Un **traitement substitutif**
 - Un **traitement de la cause** s'il y a lieu
 - Une **éducation thérapeutique du patient**
 - Une **surveillance**

Traitement substitutif

- Il associe : un **glucocorticoïde** = **hydrocortisone**, 20 à 30 mg par jour, 2/3 de la prise le matin, 1/3 à midi avec un **minéralocorticoïde** = **fludrocortisone**, 50 à 150 µg/jour en 1 ou 2 prises.
- Dans l'**insuffisance corticotrope**, seule l'**hydrocortisone** est nécessaire +++
- En cas de **déficit combiné**, insuffisance surrénale associée à une hypothyroïdie (par association de 2 pathologies auto-immunes, ou lors d'une insuffisance antéhypophysaire) traitement substitutifs associés

Traitement de la cause

- **S'il y a lieu** : tuberculose, métastases, autre infection, sarcoïdose, etc.

Éducation thérapeutique du patient

- **Régime normosodé, pas d'automédication** (laxatifs et diurétiques en particulier)
- **Doubler** la dose d'hydrocortisone en cas de **fièvre** ou de **pathologie intercurrente**
- **Augmenter** la dose en cas de **grossesse**
- **Connaître les signes d'insuffisance surrénale** : asthénie physique et psychique, amaigrissement, l'anorexie, hypotension artérielle, nausées très fréquentes, mélanodermie, crampes
- Avoir chez soi une **ampoule d'hydrocortisone injectable** de 100 mg à injecter en IM en cas de vomissements ou de malaise, ou en cas d'autre signe de décompensation surrénalienne (éduquer l'entourage +++)
- **Traitement à vie** (ou jusqu'à la preuve de la récupération de l'axe hypophysosurrénalien en cas d'insuffisance corticotrope postcorticothérapie)
- Porter sur soi une **carte de traitement** +++
- Prévenir tout nouveau médecin consulté (anesthésiste, etc.) de la pathologie surrénalienne et de son traitement.

Exemple de programme

- **Population cible** : Ce programme d'éducation thérapeutique est destiné aux patients insuffisants surrénaliens chroniques. Les patients prioritaires sont les suivants : insuffisance surrénale par surrénalectomie bilatérale, dans le cadre d'une polyendocrinopathie de type 1, d'un panhypopituitarisme avec diabète insipide, femme enceinte et/ou projet de grossesse, travailleurs en horaires décalés et/ou exposés à de fortes variations climatiques et/ou travaillant au contact d'enfants patients ayant déjà fait au moins une insuffisance surrénale.
- **Organisation des séances** : Le programme est débuté après accord préalable des patients. Les séances ont lieu à l'occasion d'un hôpital de jour qui comporte des examens et des explorations à but curatif (recherche de signes de surdosage et de sous-dosage en gluco et minéralocorticoïdes), une prise en charge thérapeutique (équilibre du traitement substitutif, et le cas échéant du traitement anti-cortisolique et des traitements symptomatiques) et de l'éducation thérapeutique
 - 3 à 5 patients participent à l'ensemble des ateliers du programme
 - Le diagnostic éducatif est effectué lors d'un entretien individuel initial permettant d'établir avec le patient des objectifs personnalisés. Le patient remplit un questionnaire permettant un diagnostic éducatif formulé en équipe pluridisciplinaire et un questionnaire de qualité de vie
 - Séance pour l'acquisition de compétences pour la gestion quotidienne du traitement substitutif
 - Séance pour l'acquisition de compétences pour adapter les doses d'hydrocortisone aux facteurs intercurrents
 - Séance pour l'acquisition de l'auto-injection d'hydrocortisone
 - Entretien final individuel avec éducateur avec chaque patient : évaluation, lecture ordonnance, réévaluation du bilan initial
- D'autre part, 1 % de la population générale étant traitée par corticoïdes de synthèse par voie systémique, les effets indésirables de ces médicaments sont bien connus des médecins et des patients.
- Il n'est pas exceptionnel que les patients insuffisants surrénaliens se voient opposer le risque de survenue de ces complications, notamment l'immunodépression, l'hypokaliémie, les difficultés de cicatrisation. Les patients sous-prednisone reçoivent comme consigne après un vomissement de ne pas reprendre leur traitement (lorsque le vomissement survient plus d'une heure après l'ingestion du comprimé) et, en cas d'anesthésie générale, de prendre leur traitement comme d'habitude, sans augmenter la dose.
- Or les consignes chez les patients insuffisants surrénaliens sont très différentes, puisque les endocrinologues conseillent **l'augmentation de l'hydrocortisone** et son administration par voie parentérale. Les patients se retrouvent perdus entre les recommandations contradictoires concernant la « cortisone » et l'hydrocortisone.
 - En cas de fièvre : il faut **doubler** la dose d'hydrocortisone jusqu'à l'apyrexie, voir triplé si fièvre importante
 - En cas de gastro-entérite avec vomissements : hydrocortisone par voie parentérale, à renouveler 6 à 12h plus tard si besoin
 - En cas de stress psychologique majeur (décès d'un proche) ajouter 10 à 20mg d'hydrocortisone

Surveillance

- Pour adapter les doses, on se fonde sur la sensation ou non de fatigue (mais non spécifique), sur le poids, la TA (couché et debout).
- On recherche des signes de surdosage en hydrocortisone, en fludrocortisone et sous-dosage (hypotension orthostatique, fatigue, nausées)
- On peut s'aider, pour adapter la dose de fludrocortisone, du dosage de la rénine, l'impression clinique étant toutefois prépondérante.
- En revanche, il est inutile de mesurer la cortisolémie ou l'ACTH pour adapter la dose d'hydrocortisone car les taux plasmatiques de cortisol seraient très bas avant la prise, reflétant la production endogène, et très hauts pendant quelques heures après la prise du comprimé

INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGÜE

- C'est une **pathologie grave, URGENCE ENDOC**
- Il faut donc traiter de façon **urgente**, même sans certitude diagnostique
- Les dosages hormonaux pourront être réalisés secondairement

Quand l'évoquer ?

Clinique

- Le tableau clinique est souvent **d'emblée très aigu** :
 - **Déshydratation extracellulaire avec pli cutané, hypotension pouvant aller jusqu'au collapsus**
 - Confusion, crises convulsives secondaires à l'**hyponatrémie et à l'hypoglycémie, voire coma**
 - Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, douleurs diffuses, en particulier douleurs musculaires, céphalées, fièvre, à laquelle peut participer une infection ayant précipité la décompensation.
- On peut être orienté par une insuffisance surrénale connue préexistante, une mélanodermie ou une anamnèse évocatrice d'insuffisance surrénale lente : asthénie, anorexie et amaigrissement d'aggravation progressive.

Comment la confirmer ?

Diagnostic positif

- Cortisolémie reviendra **effondrée**, ce qui est d'autant plus anormal qu'elle devrait être stimulée chez ce patient en état de stress
- **ACTH sera très élevée** dans l'insuffisance surrénale **primitive**, et **normale ou basse** dans l'insuffisance **corticotrope**
- À distance, on complètera les explorations par un **test au Synacthène** et par une mesure de la rénine et de l'aldostérone
- En aucun cas on attendra les résultats pour débiter le traitement

Diagnostic étiologique

- On recherchera la cause de l'insuffisance surrénale, si elle n'est pas déjà connue, ainsi qu'un facteur de décompensation qui peut nécessiter un traitement spécifique

Causes

- La cause de très loin la plus fréquente est une **insuffisance surrénale chronique** (connue ou non), **décompensée** spontanément ou à l'occasion d'une pathologie intercurrente.
- L'insuffisance surrénale aiguë peut survenir d'emblée en cas de **bloc enzymatique surrénalien complet** (dans la période néonatale), ou en cas de **d'hémorragie bilatérale des surrénales**.
- La cause de la décompensation peut être n'importe quelle pathologie intercurrente (infections en particulier, infarctus du myocarde, intervention chirurgicale, anesthésie, acte diagnostique invasif, etc.).
- **En cas d'insuffisance surrénale lente connue, toutes ces situations doivent s'accompagner d'une augmentation du traitement hormonal substitutif.**

Prise en charge

- C'est une **urgence extrême**
- Le traitement est débuté dès que le diagnostic est évoqué, si possible après avoir prélevé un tube de sang pour le dosage du cortisol (si le diagnostic n'était pas connu)
- **Au domicile du patient** : administration de **100 mg d'hydrocortisone IM ou IV**, un patient dont l'insuffisance surrénale est connue doit disposer chez lui de plusieurs ampoules
 - Transport médicalisé en milieu hospitalier
- **À l'hôpital** : transfert en réanimation, mesures non spécifiques en cas de coma, **rééquilibration hydroélectrolytique** :
 - **Urgence est de rétablir le stock hydrosodé** pour lutter contre l'hypovolémie
 - **Au début, l'adjonction de glucose permet de corriger l'hypoglycémie** : on peut débiter par 500 cc de Plasmion® (gélatine) en moins de 30 min, en cas de collapsus, puis 1 000 cc de G5 avec 9 g de NaCl par litre, 1 litre en 1 heure, puis 4 litres de sérum physiologique sur le reste des 24 heures (à adapter si besoin à la clinique)
 - **Pas de potassium en raison de l'hyperkaliémie.**

Hormonothérapie substitutive

- **Hydrocortisone** par voie IV après une dose initiale de 100 à 200 mg
- Le lendemain, la **dose est réduite de moitié** et décroissance poursuivie pour arriver en **4 à 5 jours à 20 mg per os**
- Minéralocorticoïdes pas nécessaires à la phase aiguë car le cortisol a un effet minéralocorticoïde suffisant aux doses employées pendant les 24 premières heures, et le rétablissement du stock sodé se fait par apport de sérum physiologique. Rapidement, on ajoutera de la **fludrocortisone** (9-alpha-fludrocortisol) per os, 100 à 150 µg/24 h (existe en cp de 10 et 50 µg)
- En parallèle, on recherchera le facteur déclenchant
- **Surveillance** : FC, TA, température, ionogramme et ECG

Traitement préventif

- Il consiste à **éduquer le patient à augmenter lui-même ses doses en cas de facteurs de décompensation potentiels**
- Il consiste également à **informer le médecin traitant** pour qu'il sache vérifier que les doses sont augmentées en cas de pathologie intercurrente, et à reconnaître une insuffisance surrénale aiguë et en débiter le traitement à domicile avant d'adresser le patient à l'hôpital

ARRET D'UNE CORTICOTHERAPIE

- L'axe corticosurrénalien est constamment freiné durant une corticothérapie à doses supraphysiologiques
- La récupération se fait selon la chronologie suivante : CRH hypothalamique d'abord, ensuite ACTH hypophysaire puis cortisol surrénalien
- L'arrêt d'une corticothérapie expose : au **rebond de la maladie causale (+++)**, à l'insuffisance corticotrope qui nécessite une évaluation et une substitution, à un syndrome de sevrage en corticoïdes

Signes cliniques

- **Les signes cliniques d'insuffisance corticotrope** : fatigue, douleurs musculaires, troubles digestifs... peuvent être plus difficiles à reconnaître en raison d'une possible confusion avec les signes de rechute de la maladie causale
- Par ailleurs, certains patients peuvent présenter une dépendance psychogène à la corticothérapie qui se manifeste par un tableau voisin : fatigue, troubles de l'humeur, etc., sans insuffisance corticotrope (**syndrome de sevrage**)
- Pour éviter, il faut une décroissance progressive : abaque avec paliers de décroissance

Conduite à tenir

- Tout patient ayant été traité pendant **au moins 3 semaines par une dose supérieure ou égale à 20 mg d'équivalent prednisone**, ou tout patient ayant présenté sous traitement un **syndrome de Cushing iatrogène** doit être considéré comme potentiellement en insuffisance corticotrope lors de la décroissance du traitement glucocorticoïde.
- Tant que la posologie de glucocorticoïde est supérieure à une dose substitutive (5 à 7 mg d'équivalent **prednisone**), il ne doit pas y avoir d'insuffisance surrénalienne clinique et le traitement doit être adapté uniquement en fonction de la pathologie ayant imposé la corticothérapie.
- **En cas de stress majeur cependant**, le traitement pourra transitoirement être **majoré**, ou une substitution par **hydrocortisone** ajoutée, pour avoir une posologie de glucocorticoïde en moyenne équivalente à **40 à 60 mg d'hydrocortisone (10 à 15 mg de prednisone)**, à adapter en fonction du poids et des données cliniques).
- En dessous de 5 mg/j de **prednisone**, un traitement substitutif par **hydrocortisone** est introduit. La posologie est alors de 20 mg **d'hydrocortisone** en une prise le matin pour favoriser la stimulation de l'axe corticotrope. Le patient doit à ce stade être considéré comme étant en insuffisance surrénalienne
- Après 2 à 4 semaines de substitution par hydrocortisone, une évaluation hormonale peut être proposée (il est préférable de ne pas évaluer l'axe corticotrope immédiatement après l'arrêt de la corticothérapie car la majorité des patients va récupérer rapidement). **Le test au Synacthène® immédiat est l'examen de choix.**

AXE SURRENALIEN : PHYSIOLOGIE, REGULATION, PATHOLOGIE ET EXPLORATION (J.GUIBOURDENCHE)

I/EMBRYOLOGIE

3 semaines de développement embryon constitué de 3 feuillets dont :

- **Ectoderme** → **cellules chromaffines** qui vont envahir la corticosurrénale pour former à l'intérieur la **médullosurrénale**
 - Feuillet à l'origine de la médullosurrénale crête neurale
- **Mésoderme** : feuillet intermédiaire, à l'origine du **cortex surrénalien fœtal** qui disparaît par la suite pour laisser place au **cortex définitif**
 - Feuillet à l'origine de la **corticosurrénale**
- **Endoderme**

II/ANATOMIE

- 2 petites glandes (jaunâtres)
- Environ 5g, asymétriques
- Lobulées (car encapsulées), aplaties, aspect en virgule
- En position **interne** rétropéritonéale (au niveau de la lombaire donc si patient avec des douleurs au dos = signe d'une infection urinaire haute ou atteintes au niveau des surrénales)
- Pôle supérieur du rein (L1)
- Enveloppée dans un tissu gras, **encapsulées**
- Vascularisées (se fait de l'extérieur vers l'intérieur) : art cort → médulla
- Vascularisation lymphatique
- Innervation sympathique

III/HISTOLOGIE : CORTICOSURRENALE

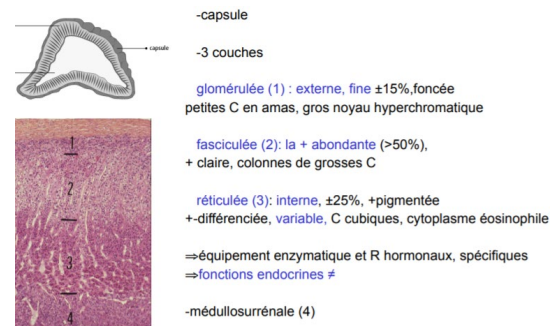
Plusieurs zones :

- (1) : **Zone glomérulée** : schématiquement elle va **agir sur le rein** en produisant l'**aldostérone**
- (2) : **Zone fasciculée** : production de l'hormone la plus abondante = **cortisol**
- (3) : **Zone réticulée** : responsable de la production des **androgènes surrénaliennes** (Sulfate de DHA = **SDAH**)

Variable avec l'âge et ↑ de façon importante avant la puberté gonadique

Ces 3 zones vont posséder un **équipement enzymatique différent** :

- Activités/fonctions endocrines spécifiques/différentes



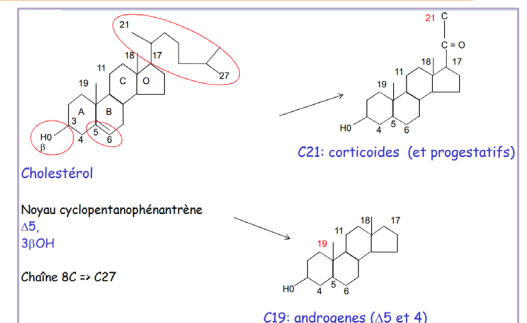
STEROÏDOGENESE SURRENALIENNE

- La molécule de départ est le **cholestérol** : 27 carbones, noyau cyclopentanophénanthrène et une **chaîne latérale** (coupure ...)
- Par coupure de la chaîne latérale → molécule en **C21** → **progestatifs + corticoïdes**
- Enfin toujours à partir du cholestérol → coupure et passage à une molécule à C19 → **androgène** (2 types d'androgènes en fonction si double liaison en 4 ou 5)

Cholestérol : substrat principal, double origine (exogène et endogène +++)

1^{ère} étape mitochondriale commune : cholestérol → Δ^5 -pregnénolone

- Importante car elle est **induite par l'ACTH** (si ↑ d'ACTH ou TSI = ↑ de la plupart des hormones surrénaliennes car on stimule la 1^{ère} étape commune)



Puis production des **progestatifs** (progestérone) et **androgène Δ^4** → ces hormones peuvent être **actives ou intermédiaires de la synthèse**
Ces hormones stéroïdiennes sont **peu stockées** (car hormone du stress)

• **Production régulée** :

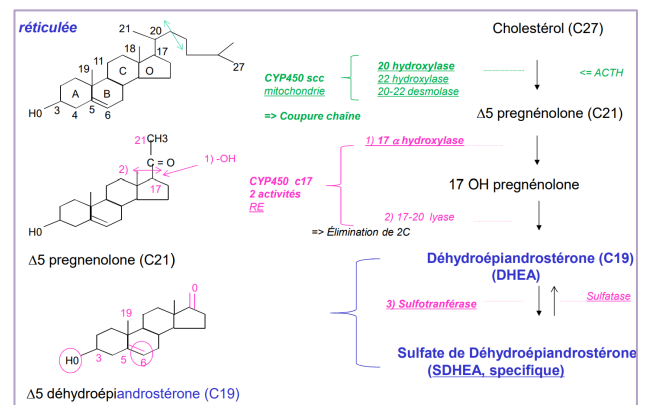
- Par **ACTH** et donc l'expression du **récepteur à l'ACTH**
- Equipement enzymatique
- En fonction de la zone, on aura un équipement enzymatique différent qui mènera soit aux glucocorticoïdes soit aux minéralocorticoïdes

Stéroïdogénèse : Androgènes voie Δ^5 (double liaison en 5)

Rappel : la synthèse des androgènes surrénaliens se fait dans la zone réticulée

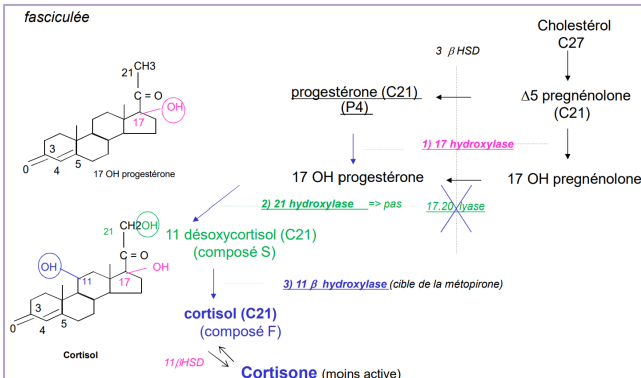
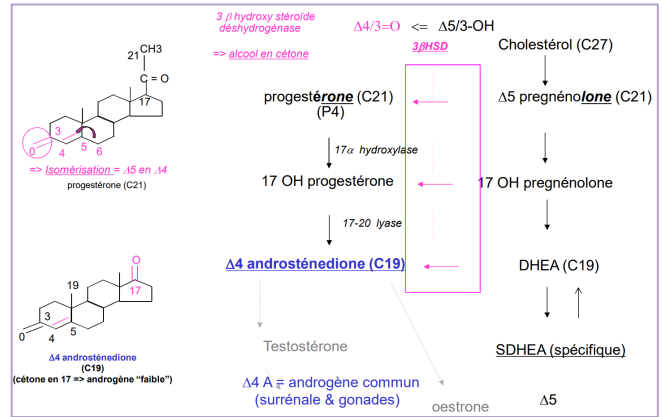
- Passage du **cholestérol** à la **Δ^5 -pregnénolone (C21)** par l'intervention d'une **CYP450 scc (mitochondriale)** ayant plusieurs activités enzymatiques = coupure de la chaîne latérale.
- Puis formation de la **DHEA** par un complexe enzymatique avec **2 activités**
- Ce DHEA va être sulfaté par une Sulfatase au niveau du foie = formation de **Sulfate de DHEA (SDHEA) SPE SURRNL** (bon marqueur de la puberté surrénalienne). Cette voie est spécifique de surrénale

Ces androgènes ont une **double liaison en 5**, **groupement hydroxyle en 3** = **androgènes faibles à cause du OH**



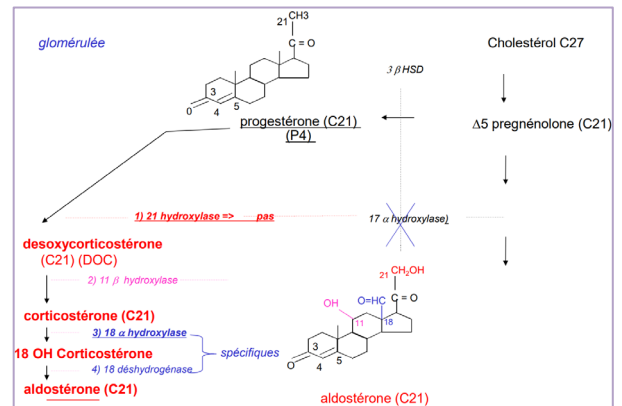
Stéroidogénèse : Androgènes voie $\Delta 5 \Rightarrow$ voie $\Delta 4$

- Les androgènes $\Delta 5$ peuvent être convertis en androgènes $\Delta 4$
 - Passage à des molécules plus actives
- La **3 β -hydroxy-déshydrogénase** permet de basculer des intermédiaires en « olone » vers ceux en « érone » (progesterone, 17 OH progesterone et **$\Delta 4$ androsténedione**)
- Cette voie est commune aux androgènes de la **surrénale** et des gonades



Stéroidogénèse : glucocorticoïdes

- Étape commune : cholestérol = $\Delta 5$ prégnénolone (C21)
- Puis 3 hydroxylations successives :
 - En **17** par **17 hydroxylase** = **17-OH-progesterone** (s'accumule chez les patients avec un bloc surrénalien qui conduit à l'ambiguïté sexuelle et la perte de sel chez le nné)
 - En **21** par 21 hydroxylase = composé S ou 11 désoxycortisol (C21)
 - En **11 β** par 11 β hydroxylase = formation du **cortisol (C21) : composé F**
 - La **11 β hydroxylase** est la cible de la **métopirone** (dans le **tt du syndrome de cushing** avec hyperproduction de cortisol)
- Le **cortisol** peut être transformé en **cortisone** (moins active et très abondante dans la salive)



Stéroidogénèse : minéralocorticoïdes

Intervention d'emblée de la **21 hydroxylase** $\rightarrow$ formation d'intermédiaires :

- DOC : desoxycorticostérone (C21)
- Corticostérone (C21)
- 18 OH corticostérone** = élément clé de cette voie
- Aldostérone (C21)

VI/SECRETION, CIRCULATION ET CATABOLISME

- Niveau de sécrétion variable. Elle se fait en continue, pas de stockage
- Circulation :**
 - +/- liées** (<50%) à l'**albumine** (g/L), **CBG** (cortico binding globulin, spé du cortisol) et **SBG** (sex hormon binding globulin, spé des stéroïdes sexuelles) (mg/L)
 - Ces protéines vectrices (GBG et ISBG) sont **produites par le foie** sous l'action des œstrogènes
 - Libres (+/--conjuguées)
- Concentration varie avec l'âge** (cortex surrénalien varie en fonction de l'âge), nyctémère (car l'ACTH contrôle la 1^{ère} étape et que la sécrétion de l'ACTH varie avec le nyctémère), sexe
- Catabolisme :**
 - Classique : conjugaison hépatique** (sulfate, glucuronide), réduction
 - Spécifique** : activation/inactivation enzymatique (cortisol en cortisone, $\Delta 4$ en testostérone), conjugaison hépatique (sulfate, glucuronide), réduction
- Excrétion urinaire** (estriol, prégnandiol...)

VII/MECANISME D'ACTION

- Hormones **lipophiles** : diffusion à travers la membrane cellulaire $\Rightarrow$ prise en charge par une protéine dans le cytosol
- Récepteurs nucléaires** : protéine à 3 domaines
 - Domaine de liaison du ligand (Ct)
 - Domaine de liaison de l'ADN : modulation de la synthèse protéique
 - Domaine de régulation de la transcription (Nt) :
 - Fixation de cofacteurs qui vont soit ouvrir la chromatine : activateurs
 - Soit fermer la chromatine : répresseurs
 - Module la synthèse protéique
- Ces hormones ont de plus en plus des effets « **directs non nucléaires** »

ANDROGENES

- 2 types : **Δ4 (Δ4A = androsténédione (mixte))** et **Δ5 (DHEA et SDHEA (strictement surrénalien))**
- **Zone réticulée** (+/- zone fasciculée chez les patients avec syndrome de cushing)
- Variet : en +/- du nyctémère (DHEA, Δ4A) fonction de l'âge (↑ puberté, ↓ âge), sexe
- Sang :
 - **Δ4A en faible quantité** (de l'ordre du ng/L) peu liée (peu spécifique)
 - DHEA liée à l'albumine, **SDHEA forte quantité** (1000x >, de l'ordre du mg/L)
 - Si un patient doit se faire prélever, il faut qu'il soit tjrs prélevé à la même heure (ex : prélèvement en janvier 10h, février 10h aussi ...) car variation en fonction de l'ACTH qui elle dépend du **nyctémère : espace de temps comprenant un jour et une nuit (24h) et correspondant à un cycle biologique.**
- ½ vie : DHEA et Δ4A < 1h, SDHEA = 10h
- Catabolisme : conversion périphérique en hormones sexuelles tissulaires (testostérone et estrone)
- Effets androgéniques sur certains tissus :
 - Caractères sexuels 2nd = pilosité
 - Puberté adrénarche (SDHEA ↑ précoce)
- Ce sont des androgènes faibles : exploration via le SDHEA si anomalie de la virilisation
 - Si accumulation chez la fille : responsable d'une virilisation + troubles de l'ovulation
 - Chez le garçon : virilisation très faible si problème gonadique (pilosité basse...)

MINERALOCORTICOÏDES : ALDOSTERONES

Retenir l'aldostérone

- Synthèse dans la zone glomérulée uniquement car nécessité de la 18α hydroxylase
- Sang : concentration circulante très faible (de l'ordre du pg/ml) et variable en fonction non seulement de l'ACTH mais surtout en fonction de la **posture, concentration en sel...**
 - Patient doit être en régime normo sodé
- ½ vie courte, < 1h
- Catabolisme hépatique et rénal

L'aldostérone stimule la synthèse et l'activité du canal sodique épithélial = ENaC et le cotransporteur Na-Cl et mouvement H₂O passif
Cette stimulation nécessite de l'énergie sous forme d'ATP, apporté par la **pompe Na/K**.

Au niveau du TCD et du tube collecteur, :

Le **cortisol** (forte concentration dans le sang), possède une **activité minéralocorticoïde** comme l'aldostérone. Pour que l'aldostérone puisse agir au niveau du rein, il faut que le cortisol circulant soit neutralisé et **cette neutralisation** se fait grâce à une **déshydrogénase** et donc formation du cortisone (moins actif)

Aldostérone en petite qté dans le sang se fixe sur son **récepteur nucléaire** (pôle basal) puis fixation sur l'**ADN** et **induction de la synthèse du canal ENaC** (pôle apical) qui permet la **réabsorption du sodium**. Ce Na⁺ va être **échangé au niveau du pôle basal avec du K⁺** par la pompe Na⁺/K⁺ (K en compétition avec des ions H⁺).

Le K⁺ +/- H⁺ vont être excrétés dans les urines au niveau apical

Actions :

1. Homéostasie hydroélectrolytique

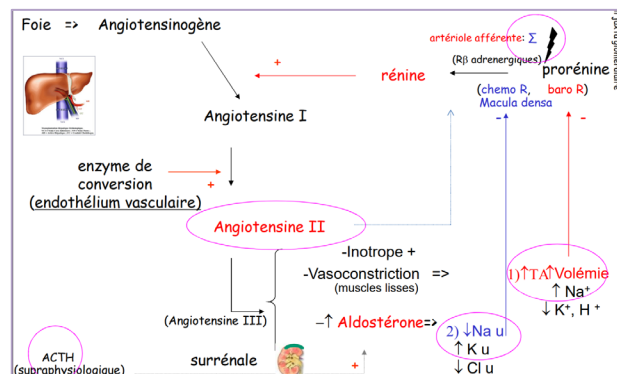
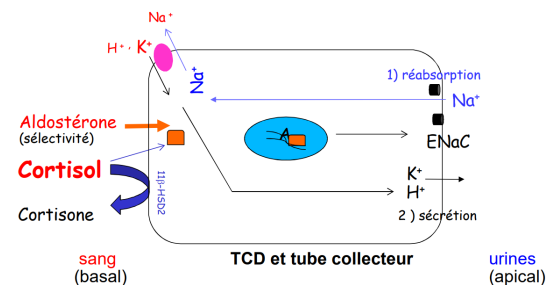
- Action au niveau du rein pour permettre l'ajustement finale de l'excrétion :
 - **Réabsorption active de Na⁺, donc l'eau suit et sécrétion de K⁺ et H⁺**
 - **Pas spécifique du rein** mais retrouvé au niveau de l'intestin, glandes salivaires et glandes sudoripares
- Paramètres modifiés :
 - Comme l'aldostérone joue sur le **Na⁺ et l'eau** = action sur la volémie = action donc sur la **tension (TA)**
 - +/- Diurèse
 - Equilibre acidobasique

2. Autres effets (directs ou non)

- Les minéralocorticoïdes à dose pharmacologique ont des effets de types « glucocorticoïdes »
- Actions sur le tonus vasculaire (vasoconstriction), pression artérielle
- Inotrope +

Minéralocorticoïdes : régulation

- **Aldostérone** entraîne l'expression et l'activité du **canal ENaC** responsable de la réabsorption de Na⁺ au niveau des urines → **chute du Na⁺ urinaire** → **excrétion de K⁺ urinaire**.
 - Dans les urines le stimulus principal est la **variation du Na⁺ urinaire** qui va être capté par des **chémo-récepteurs** au niveau de la **macula densa**.
- Associé à cette chute de Na⁺ urinaire, on a une ↑ de la réabsorption du Na⁺ dans le sang, l'eau et le Cl suivent ⇒ **↑ de la volémie** ⇒ **↑ de la TA** ⇒ **stimulation de barorécepteurs** qui vont au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire **stimuler la synthèse de prorénine** menant ainsi à la **formation de rénine**
- La rénine transforme l'**angiotensinogène** ⇒ **Angiotensine I** ⇒ **Angiotensine II** par l'**enzyme de conversion** (présent au niveau des endothélium vasculaires)



- C'est l'**angiotensine II** qui est responsable de la plupart des activités biologiques observées :
 - **Inotrope +** par action sur le cœur
 - **Vasoconstriction** par action sur les fibres musculaires lisses → **hypertension**
 - **Induit la sécrétion d'aldostérone** → augmente la réabsorption de Na^+ et donc sa chute urinaire

Minéralocorticoïdes : exploration

Signe d'appels : HTA, ↓K, contexte clinique (important pour syndrome de Cushing)

1. **Iono sang** : urée, créatinine, **iono urinaire (Na/K, créat)**
 - Bilan classique
2. **Bilan hormonal** : doser l'aldostérone couplée à la rénine plasmatique
 - **Soit au niveau basal = patient couché**, on regarde le ratio qui va permettre de différencier l'aldostérolémie primaire du secondaire
 - **Test dynamique orthostatisme** = passage de la position couché à la position debout : **baro rc = ↑ rénine**

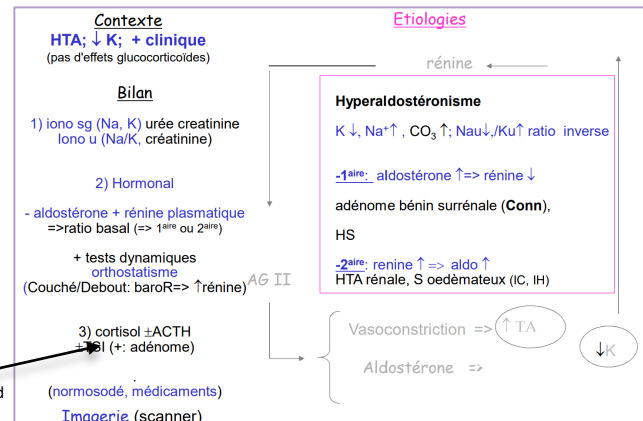
Possibilité de faire le test TSI en cas d'adénome

/!\ si le patient est traité par des anti-hypertenseurs faut savoir lesquels

Patient doit être normodosé

3. Imagerie (**scanner**)

Test de synacthène (+ : adénome)
Test au captopril
Charge en sel (mais test super lourd)

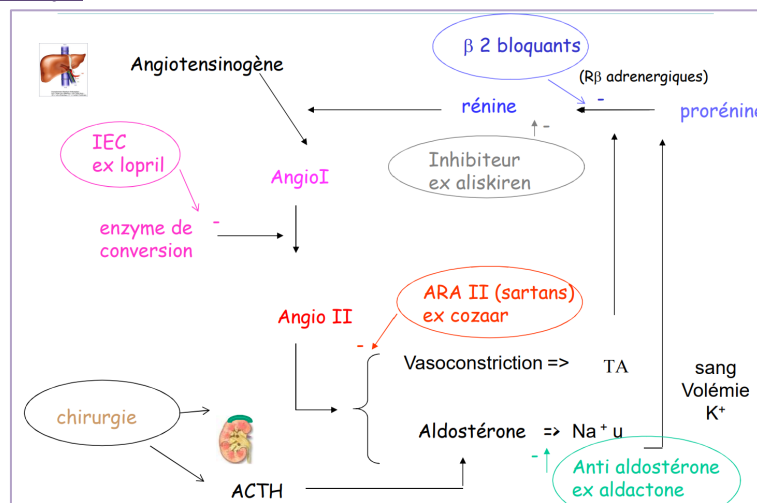


Hyperaldostérionisme

Ionogramme : **K↓**, $\text{CO}_3\uparrow$ (alcalose à cause de la compétition K^+/H^+ au niveau basal), **$\text{Na}_u\downarrow$, $\text{K}_u\uparrow$ inversion du ratio**

1. **Atteinte primaire : ↑ aldostérone** : mise en marche de la boucle (cf schéma ci-dessus) = **↓ rénine**
 - La finalité de la rénine est la production d'aldostérone donc si **hyperproduction d'aldostérone, on freine la rénine**
 - On retrouve ce mécanisme dans l'**adénome bénin surrénalien** (maladie de Conn), Hypertrophie surrénalien (HS)
2. **Causes secondaires : ↑ rénine = ↑ aldostérone**
 - ↑ Parallèle de la rénine et de l'aldostérone

Minéralocorticoïdes : cible thérapeutique



CM 49

GLUCOCORTICOÏDES

- **Cortisol, 3 OH en 17,21,11** +/- cortisone (moins actif) +/- cortisone (moins actif)
- Dérivés de synthèse : **dexaméthasone, prednisone, prednisolone**
- Produite par la zone fasciculée = zone la plus abondante ≈ 15mg/24h
- Sang : « **100** » aines de **ng/ml** voir **mg** ; lié à 90% à la CBG, +/- albumine, 10% libre
 - Concentration **variable en fonction du nyctémère** (sécrétion max du cortisol à 8h puis ÷2, à 20h concentration min, 2h du mat)
 - ↑ du cortisol en parallèle de ACTH, Stress
- ½ vie courte = 1h => **hormone du stress, elle doit être rapidement sécrétée**
- **Catabolisme hépatique et rénal** :
 - **Déshydrogénation** au niveau rénal = formation de la cortisone
- Récepteur nucléaire = ubiquitaire
- **Moduler la synthèse protéique** = action sur la plupart des métabolismes (lipidique, glucidique), il active aussi le catabolisme lipidique perturbation de la synthèse de protéines matricielles (à l'origine d'une fragilité au niveau de la peau + vasculaire dans la maladie de Cushing)

Glucocorticoïdes : actions

1. Effets physiologiques = **métaboliques**
 - **Protides** : ↓ synthèse, ↑ **catabolisme sur les muscles, os (risque d'ostéoporose = fragilise la matrice protéique osseuse), peau**
 - Fragilisation, balance N (azote contenu dans les protéines) négative
 - **Lipides** :
 - **↑ lipolyse libération AGL** (acides gras libres)

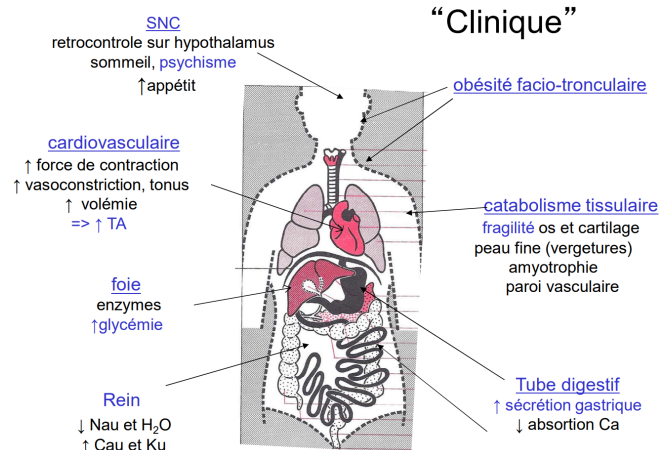
- **↑ lipogenèse et redistribution des graisses** (face, tronc → obésité androïde)
- **Glucides : hyperglycémiant**
 - **↑ néoglucogénèse hépatique** (AA, AGL),
 - **↑ glycogénolyse extra hépatique**
 - ↓ pénétration (GLUT) et consommation périphérique
- **Ca perturbation au niveau du Ca:**
 - **↑ Ca_v et ↓ absorption TD** => balance calcique négative

2. Effets « pharmacologiques » (hypersécrétion)

- **Action minéralocorticoïde : dans le syndrome de Cushing**
 - **Anti inflammatoire et immunosuppresse** (module les fonctions et la migration) = indication de la corticothérapie
 - + Hématopoïèse
 - + **Sécrétion gastrique**
 - + **SNC** : seulement si hypersécrétion

Clinique

Syndrome Cushing

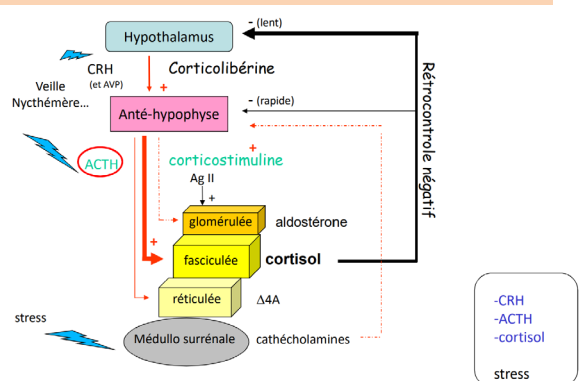


L'AXE CORTICOTROPE : LES ACTEURS

Hypothalamus produit la **corticolibérine** qui stimule l'**anté-hypophyse** et cette dernière stimule l'**ACTH** (corticotroline ou adrénocorticotrophique hormone). La cible clé physiologique de l'ACTH est la **zone fasciculée** mais elle peut à des concentrations supra-physiologiques (adénome, tumeurs poulmon, digestive) stimuler les autres zones.

La **zone fasciculée** stimule le **cortisol** et ce dernier exerce un **rétrocontrôle négatif rapide** au niveau de l'**anté-hypophyse** et **lent mais plus intense** au niveau de l'**hypothalamus**.

Un patient sous corticothérapie au long cours présente une insuffisance surrénalienne car le cortisol de synthèse qu'on lui administre freine complètement son axe corticotrope et donc sa surrénale sera **hypo** ou **aréactive** car on renforce ce **rétrocontrôle négatif** qui existe physiologiquement.



Ce surajoute les éléments de stress qui vont induire la production d'ACTH et stimuler la médullosurrénale → formation de **catécholamines** qui **renforcent cette voie**

Hyperfonctionnement :

L'hyperproduction de cortisol = syndrome de Cushing

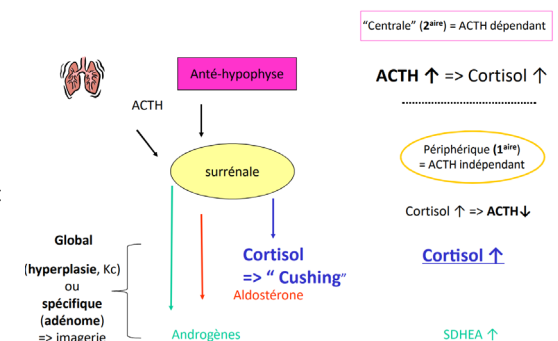
2 cas de figure :

- **Hyperplasie globale de la glande** = concerne le cortisol, androgènes et l'aldostérone
- Ou **spécifique d'une zone** = **adénome**
 - Imagerie permet de les distinguer

2 types de pathologies :

1. **Causes primaires ou périphériques : ACTH indépendant** (production du cortisol est indépendante de celle de l'ACTH)
 - Si **hyperproduction du cortisol (hypophyse fonctionne bien) : ACTH ↓**
2. **Causes centrales +++ = ACTH dépendant** (l'hypophyse ou une autre cause ACTH dépendant)
 - **Hyperproduction ACTH : hyperproduction du cortisol**

"Hyperproduction" (syndrome de Cushing endogène)

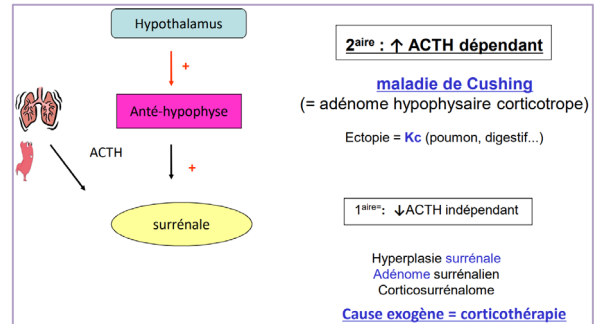


Bilan du syndrome de cushing

- Signes indirects (clinique et **biologique**)
 - Hyperglycémie (diabète porte d'entrée), ionogramme ($\downarrow K$), **hypertension**
- Diagnostic (positif) :**
 - Imagerie :** IRM/Scanner de la surrénale voire de l'hypophyse
 - Biologie statique : pour établir un syndrome de cushing, il faut établir une hyper imprégnation de l'organisme en cortisol
 - Cortisol libre urinaire dès 24h (CLU) confirmé à 2 fois $\uparrow$** car cortisol variable en fonction nyctémère
 - Cortisol 24h sérique $\uparrow$ et **cycle du cortisol (plasmatique ou salivaire) est aboli** càd on a plus les fluctuations (8h max...)
 - +/- ACTH** pour savoir si le syndrome de cushing sera dépendant ou non de l'ACTH

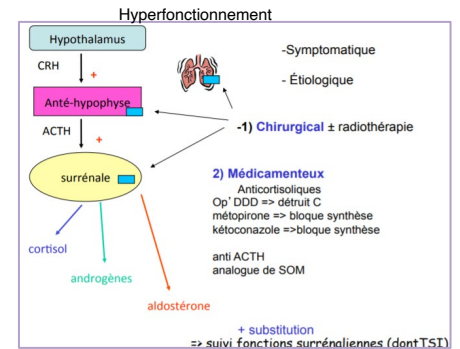
3. Etiologies et différentiel : **ACTH dépendant ou indépendant**

- Si **ACTH dépendant** => **tests dynamiques** : recherche d'un adénome hypophysaire = maladie de cushing (freiner/stimuler l'hyper/hypo sécrétion)
 - Principe : Test freinage** à la dexaméthasone (freinage faible, fort ou minute) + **stimulation** CRH ou minirin car expression de récepteurs atypiques
 - Dans cette maladie : on répond au test de **freinage fort +++ ou minute** et on est **capable de stimuler** la glande
 - Or si on a un **cancer** (ectopie, cancer pulmonaire) la **sécrétion d'ACTH est incontrôlable** donc **pas de réponse au test de freinage ou stimulation**
 - Dans le cas du **pseudo cushing** : modulation de la sécrétion du cortisol qui répond à ces tests mais dès les **concentrations faibles**
- Si **ACTH indépendant** : bilan statique (laïres = surrénales)
 - Dans ce cas on fait un bilan surrénalien complet (SDHEA, aldostérone...)
 - Dans la majorité des cas, il s'agit d'une tumeur = corticosurrénalome (si toutes les molécules sont $\uparrow$)
 - Imagerie :** IRM/scanner de l'hypophyse et thorax/abdomen



Traitement et suivi

- 1^{ère} intention = **chirurgie**
 - Contre-indication** de la chirurgie : fragilisation des vaisseaux dans la maladie de cushing, **risque de thrombose** ou dans le cas où les 2 surrénales sont perturbées
 - À cause de la chirurgie plus de cortisol donc on lui en donne
- 2^{ème} intention **tt médicamenteux** : **tt anticortisolique**
 - Soit vont entrainer une destruction de la surrénale : Mitotane® (Opéprine'DDD) → effet long à s'établir
 - Soit molécule qui va bloquer les étapes de la synthèse : **métipirone** (bloque le passage du composé S au cortisol), soit **kétoconazole** (bloque la synthèse du cortisol mais très en amont)
 - anti ACTH (analogue de la somatostatine) : qui vont saturer les rc → bloque la production d'ACTH.
 - Ensuite il faut réintroduction d'un peu de corticoïdes de synthèse



Hypofonctionnement (TSI plat) : diagnostic

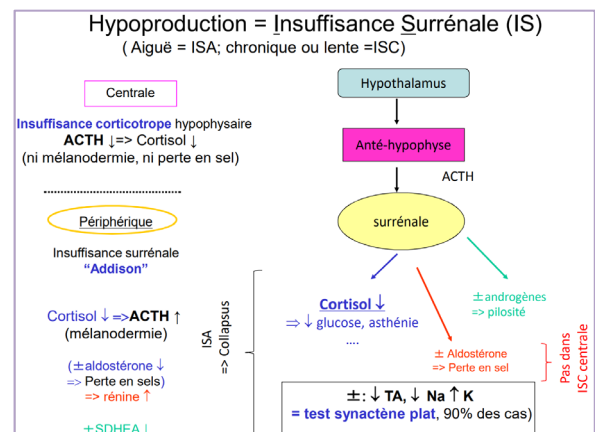
- Causes périphériques :**
 - Insuffisance surrénalienne** = « **maladie d'Addison** »
 - Cortisol $\downarrow$ = $\uparrow$ ACTH (à l'origine d'une mélanodermie)
 - Possibilité d'avoir une **perte en sel** = signe d'une **altération de la surrénale** qui s'accompagne d'une **$\uparrow$ rénine**
- Causes centrales :**
 - Insuffisance corticotrope hypophysaire** : **$\downarrow$ ACTH = cortisol $\downarrow$**

Bilan d'une insuffisance surrénalienne

On traite la **forme aiguë = urgence**

Diagnostic : quelle soit centrale ou périphérique

- Test dynamique : TSI (test au synacthène immédiat) plat à cause du RC négatif**
 - Principe** : injection de l'ACTH → **aucune réponse = test plat** → insuffisance surrénalienne centrale ou périphérique
- Biologie statique : **Cortisol $\downarrow$, ACTH ($\downarrow$ ou $\uparrow$ = périphérique)**
- Etiologie** :
 - Anticorps en cas destruction des surrénales



1) Signes cliniques et biologiques variables (ISA, ISC..., âge, étiologie)
ISC: asthénie, TA $\downarrow$, troubles digestifs... $\pm$ mélanodermie
glycémie $\downarrow$, NFS (Hb $\downarrow$), ionic sang (K $\uparrow$, Na $\downarrow$, H $\uparrow$ $\pm$ marqués), urée $\uparrow$
ISA = collapsus => traiter + bilan d'urgence

2) Diagnostic

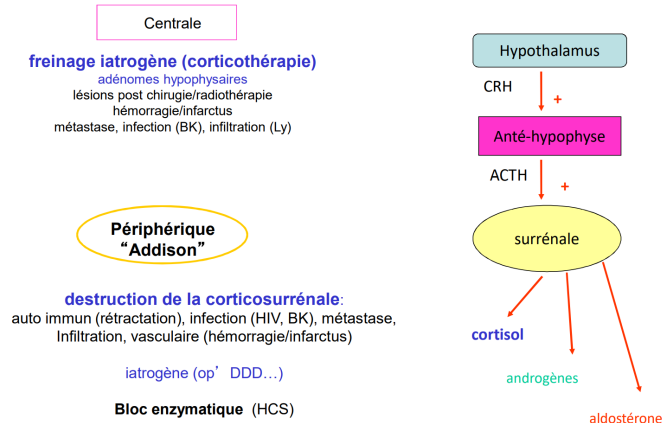
- d'orientation = statique**:
ionogramme sang et u (Na $\downarrow$; K $\uparrow$), NFS
cortisol $\downarrow$, ACTH $\uparrow$, 17 OHP, aldo/rénine

- positif = dynamique = Test au synacthène immédiat (TSI) plat**
 $\pm$ test à la métipirone, hypoglycémie insulinaire (quand TSI douteux IS centrale)

3) Diagnostic étiologique (différentiel)

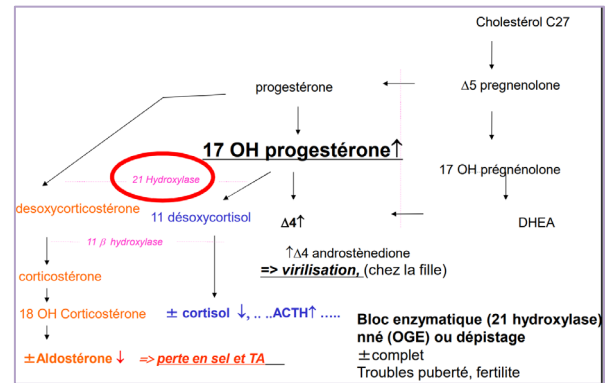
- ACTH**, autres stéroïdes surrénaliens (**blocs enzymatiques**)
- Auto anticorps** (surrénale, thyroïde...)
- Bilan infectieux, hémostase**
Fonction hypophysaire (TSH...)
- Imagerie** : IRM/scanner surrénales, thorax/abdomen

Hypofonctionnement: étiologie



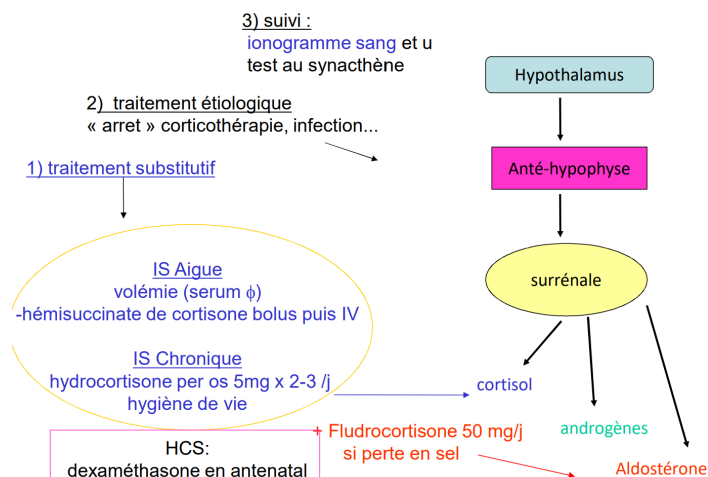
Hyperplasie congénitale des surrénales : HCS

- Dépistage à la naissance
- 2 signes d'appels : perte de sel et trouble tensionnel et la virilisation chez la petite fille**
- Déficit : en 21 hydroxylase** => accumulation de 17 hydroxyprogestérone qui ne sera pas convertie en cortisol et active les autres voies ...
 - Bloc surrénalien



Hypofonctionnement : traitement et suivi

- Insuffisance surrénale aiguë : on injecte de la cortisone au patient en bolus puis en IV
- Insuffisance surrénale chronique : hydrocortisone par voie orale (5mg x2-3/j)
- Éducation thérapeutique très importante
- Hyperplasie congénitale des surrénales : dexaméthasone en anténatal car elle va passer le placenta et freine l'hypersécrétion d'ACTH chez le fœtus + production d'androgènes
- Il faut s'adapter en termes de corticothérapie par pallier car l'arrêt brusque de la corticothérapie peut provoquer une insuffisance surrénale ou des risques infectieux

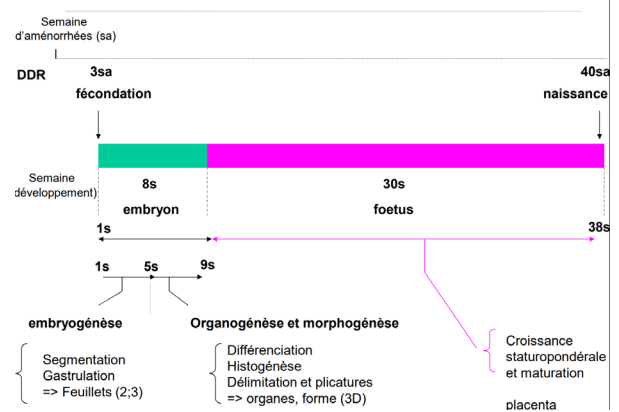


ENDOCRINOLOGIE ET SUIVI BIOLOGIQUE DE LA GROSSESSE (J.GUIBOURDENCHE)

RAPPELS

- **T1** : il faut que la barrière placentaire soit la plus étanche, période où il ne faut pas prendre de risques (**attention aux toxiques et médicaments**)
- **T2 et T3** (dont l'organe clef est le placenta ++): période du développement fœtal
 - T2 : ↑ de la taille (croissance staturale)
 - T3 : croissance pondérale (permettant de faire des réserves pour le début de la vie extra-utérine)

Les grandes étapes du développement



1^{ère} semaine : segmentation et migration tubaire

- Embryon : fécondation → segmentation (asymétrique et asynchrone), cellules totipotentes non adhérentes, à ce stade on peut faire un **diagnostic préimplantatoire DPI** dans certaines familles → stade morula à la fin de S1, les cellules deviennent dépendantes les unes des autres, on ne peut plus faire d'analyse. S1 se passe dans les trompes, au stade morula l'œuf n'a plus de réserves et il doit donc s'implanter.
- **Au stade blastocyste, l'hCG apparaît**
- **DPI** : peut se faire seulement lorsque les cellules sont non adhérentes les unes des autres. A ce stade si on prélève une cellule, cela n'a pas d'impact sur les autres

2^{ème} semaine : implantation et nidation

- Implantation physiologique dans la paroi utérine supérieure postérieure, sur un endomètre sécrétoire (J20 : au max de la sécrétion de progestérone)
- Dès qu'il y a implantation il y a la décidualisation → une partie va devenir compacte donnant la caduque réfléchie et la caduque pariétale
- Syncytiotrophoblaste : futur placenta
- A 2 semaines : 2 tissus et 2 cavités
- **Défait d'implantation :**

Absence d'implantation : anomalies chromosomiques, œuf clair

- **Fausse Couche Spontanée ou Précoce au T1**

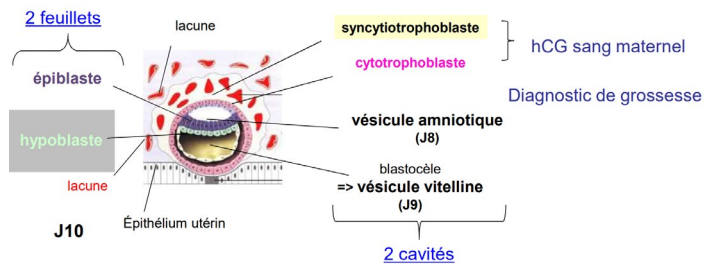
1 FCS = pas d'inquiétude c'est la nature

2 FCS = il faut commencer à se poser des questions

3 FCS = investigations

Implantation anormale :

- **Grosses extra-utérines (GEU)** : risque de stérilité car cela va éclater la trompe
- **Placenta prævia** : implantation dans la partie inférieure, entraînant une obstruction du col utérin et des hémorragies, il faut faire une césarienne lors de l'accouchement
- **Segmentation « anormale »** (gémellaire)

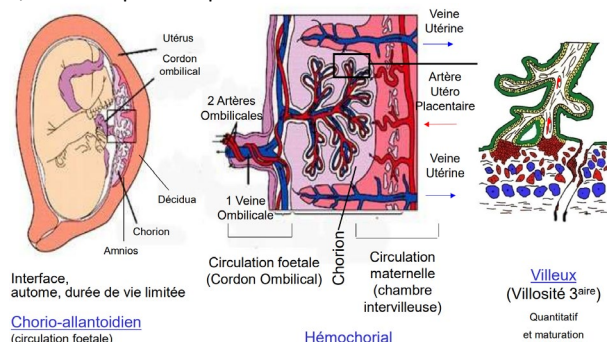


Liquide amniotique : **protection** (mécanique, thermique, antibactérien) + développement (**poumons**, mouvements fœtaux)

- ⇒ Stérile (si présence de bactéries = chorioamniotite)
- ⇒ Ponction au T2 (reconstituable) → études biochimique, cytogénétique, infectieuse
- ⇒ ↑ volume = hydramnios, ↓ volume = oligoamnios (hypoplasie pulmonaire)

LES MEMBRANES ET LE PLACENTA

- Au niveau du pôle d'implantation (caduque basale) se développe le placenta : ↑ des villosités
- La caduque réfléchie donnera le futur chorion lisse par diminution des villosités
- Membranes = amnios + chorion lisse + décidue, les membranes contiennent la poche des eaux.
- Si les membranes rompent avant le travail, on parle de rupture prématurée des membranes. Le danger est un risque infectieux, si elles rompent avant 37 SA, **le risque est un développement pulmonaire insuffisant**.
- A 37 SA, le poumon est fonctionnel et donc on peut dire que le fœtus est mature, avant on parle de prématuré
- Placenta : organe autonome, durée de vie limitée, **2 circulations**, hémochoriale, éléments constitutifs = villosités
- Chorion : matière (tissus) qui constitue le placenta, il sépare la circulation fœtale de la circulation maternelle
- Le placenta évolue sur un plan quantitatif = pleins de villosité, ↑ en masse et donc les hormones sécrétées ↑
- **Evolution qualitative :**
 - T1 = mise en place de la circulation et développement extra villoux (*partie basse avec les vaisseaux*)
 - T2 = échanges et régule la fonction endocrine



LES FONCTIONS DU PLACENTA

Fonction immunitaire

- Grossesse : allogreffe + inflammation physiologique → réponses globalement « réprimées »
- Coté trophoblaste : le placenta ne va pas exprimer les AG classiques du HLA, il va exprimer le HLA-G et C, inhibe la reconnaissance et la réaction lymphocytaire
- Coté endomètre : lymphocytes => profil de Th2 (↓ inflammation) et cellules NK => « inactives » et nombre ↓

Fonction « barrière »

- Drogue, alcool, tabac, nombreux médicaments : dès le début de la grossesse → entraînent des **malformations, retard de croissance...**
- Les bactéries passent très peu le placenta sauf le **tréponème (syphilis) et la listeria**.
- Parasites : attention à la **toxoplasmose** : dangereux pour le fœtus, plus compliqué à traiter c'est pourquoi il est dépisté.
- Le virus est un danger : **cytomégalovirus +++** attention aux enfants en collectivité dont la mère est enceinte. Le **parvovirus** entraîne une anémie donc dangereux chez la femme enceinte. **Rubéole**
- La **T4** est la seule hormone qui passe en petite quantité.
- A la 2^{ème} grossesse, il peut y avoir une immunisation contre le Rh.

Fonction d'échanges

- Le fœtus est incapable de produire ses propres nutriments.**
- Glucoses, lipides, AA, vitamines et O₂ => nutrition par transports actifs (mère vers enfant)
- CO₂, urée, bilirubine (toxique), AFP => épuration (enfant vers mère)
- Eau, électrolytes ⇔ homéostasie

Fonction endocrine

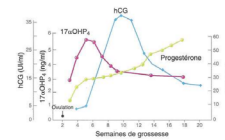
- hCG : déclenche l'ovulation (utilisée en PMA), hormone spécifique du placenta et indispensable**
- Progestérone : sécrétion stimulée par l'hCG, elle relaxe le myomètre (maintien de la grossesse)
- Œstrogènes, adipokines, hormones de croissance (pGH)
 - Adaptation maternelle pour une bonne croissance fœtale, « **insulino-résistance maternelle** » (diabète gestationnel) qui peut devenir pathologique

L'HORMONE CHORIONIQUE GONADOTROPE hCG

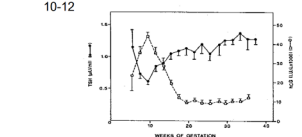
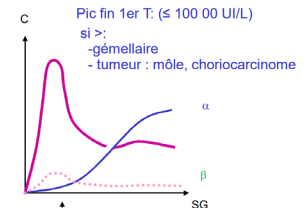
- Complexe, spécifique de la grossesse, et **indispensable**
- Elle est très longue et très glycosylée ce qui explique sa longue durée de vie (36-48h)
- Structure commune avec la TSH donc elle aura une activité de type TSH (↑ hCG = ↓ TSH)
- hCG ↑ durant le T1, son but est de stimuler la sécrétion de progestérone par le corps ovarien
- Sécrétée majoritairement dans le sang de la mère
- Dans la 2^{ème} partie de la grossesse, la progestérone est sécrétée de façon autonome par le placenta (plus besoin de l'hCG qui va diminuer)
- hCG > 100 000 UI/ml → tumeur (mole = bénigne ou choriocarcinome = maligne) ou si jumeaux ou triplés.
- Ne permet pas la datation** (possible seulement par l'échographie)
- hCG positive : > 10 UI/L dans le sang (il y a un placenta), il est préférable d'attendre aussi 1 semaine de retard de règles.
- Pas de prédiction d'évolutivité** → échographie (sac, activité cardiaque)
- Suivre l'évolution → x2 en 48h**
 - GEU : taux d'hCG plus bas et qui ne double pas
 - FCS : hCG qui chute

-variations qualitatives et quantitatives :
hétérogénéité circulante (=> suivi biologique!)

-action endocrine
fœtus (1T)
mère



Corps jaune : production de progestérone ≤6s
(relais de LH)
⇒ Décidualisation endomètre
⇒ Relaxation myomètre



TSH ↓ dans la grossesse

Grossesse: tumeurs trophoblastiques

Hors grossesse

■ Mole, choriocarcinome

■ hCG ± hCGβ,

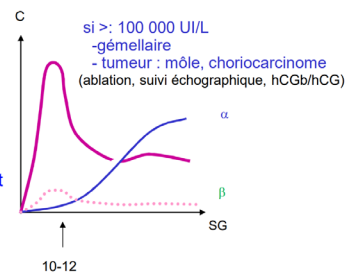
ratio

diagnostic, cinétique post traitement
⇒ jusqu'à négativation

■ Dysrégulation trophoblastique

■ Production d'hCG

- anormale quantitativement
- anormale qualitativement (tronquée, hyperglycosylée)



■ hCG, expression à bas bruit

- testicule, prostate, poumon, **hypophyse**

- hCG varie avec sexe** (femme > homme = indétectable)

- hCG augmente avec âge** (ménopause) avec LH

- stimulable par GnRH, freinable par E2

■ Valeurs usuelles

- H: < 1 UI/L avant 50-60 ans, <3 UI/L après 60 ans
- F: < 3 UI/L avant 50-60 ans, <6 UI/L après 60 ans

■ En pathologie: tumeurs surtout gonadiques (testiculaires, ovariennes)

Homme: hCG et hCGβ

- tumeurs non seminomateuses: hCG+
- séminomes: hCGβ+
- diagnostic, pronostic, suivi

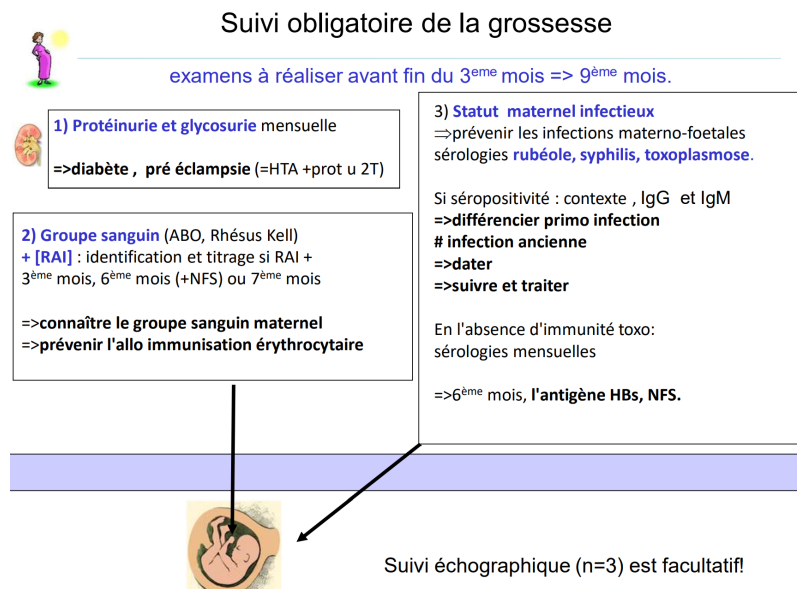
MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS ET DÉPISTAGE PRÉNATAL

- **Trisomie 21 (dépistage clef)**
 - FDR : âge maternel + clarté nucale ↑ + marqueurs sériques anormaux
 - Marqueurs sériques signes de T21 : hCG beta ↑ + PAPP-A et AFP ↓
- **AFP ↑ : signe d'anomalie de la colonne vertébrale et de la boîte crânienne**
- Prééclampsie : HTA maternelle à T2 associée à une protéinurie, risque de prématurité et de troubles cardiovasculaires pour la mère
- DPNI (dépistage prénatal non invasif) : on trouve dans le sang de la mère de l'**ADN foeto-placentaire** (*petites cellules fœtales et placentaires*), ce n'est pas un diagnostic car il y a toujours un risque de FP et FN. C'est un **dépistage** (trisomies 13,18,21)

ADAPTATION DE L'ORGANISME MATERNEL

- Optimiser le développement embryo-fœtal
- Orchestré par le placenta
- La grossesse est comme une greffe, besoin d'une tolérance immunitaire et il y a une réaction inflammatoire
- Fonctions organiques :
 - Appareil cardio-vasculaire : ↑ volume sanguin, ↑ débit cardiaque, ↑ vasodilatation + ↓ résistances vasculaires = ↓ PA
 - Appareil urinaire : ↑ filtration
 - Appareil respiratoire : hyperventilation (O₂)
 - Tractus digestif : ↓ transit métabolisme
 - Fonctions endocrines et métaboliques⇒ Modifications des constantes biologiques

SUIVI DE LA GROSSESSE

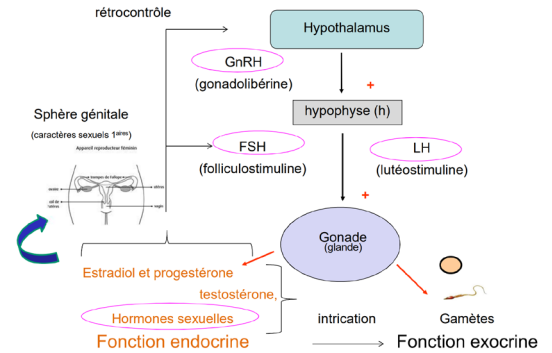


UE5 ENDOCRINOPATHIES - ENDOCRINOLOGIE DE LA REPRODUCTION : TESTICULE, OVAIRE (J.Guibourdenche)

I/LES AXES GONADIQUES

Gonade : glande endocrine (thyroïde, pancréas...) possède 2 fonctions :

- ① **Exocrine** : production de gamètes (ovules / spermatozoïdes)
 - ② **Endocrine** : production d'hormones sexuelles = **testostérone + estradiol + progestérone**
- Les 2 sexes possèdent ces hormones à des ratios différents (un peu de progestérone / estradiol + bcp de testostérone chez l'homme alors que la femme a bcp d'estrogènes et de progestatifs + un peu de testostérone) Liposolubles / effets non nucléaires
 - Les fonctions intriquées: pour la fonction du sperme la **FSH + testostérone** sont nécessaires et chez la femme s'il n'y a pas un bon déroulement du cycle menstruel → pas une bonne imprégnation de la **production d'estradiol** pour permettre l'action de la **progestérone** → **perturbation de la fonction exocrine (ovulation + fécondation)**
 - La glande endocrine (gonades) fonctionne de façon **contrôlée par l'hypothalamus** → production de GnRH agissant sur l'hypophyse → production des **stimulines (FSH + LH)** jouant sur les gonades par stimulation de la production d'**estradiol / progestérone / testostérone** selon le sexe et interviennent sur l'axe → réalisent un **rétrocontrôle + ou -** selon la phase du cycle menstruel
 - Ces hormones ont une **action sur le développement des caractères sexuels primaires** (garçon virilisé ou fille estrogénée) et **sexuels secondaires** (garçons/filles)



REPRODUCTION SEXUÉE

- Les gonades vont produire des gamètes impliquées dans la reproduction sexuée : femme (46XX) + homme (46XY) = **23 paires de chromosomes** (dont 1 paire de chr sexuels). Dans la reproduction interviennent des gonades (testicules/ovaires) produisant des **gamètes haploïdes (23 chromosomes)** → expliqué par la **méiose = division par 2 du nombre de chromosomes caractérisant la lignée germinale dans la gonade**
- Le spermatozoïde(n) portant le chromosome X ou Y va féconder un ovocyte(n) ⇒ un zygote (2n)

FONCTION ENDOCRINE AVEC 2 TYPES D'HORMONES

Hormones sexuelles stéroïdiennes dérivant du cholestérol (lipides):

- **Progestatif : progestérone (P4), 17 OH P.** Progestérone : produit de sécrétion chez la fille à la phase lutéale ou intermédiaire chez le garçon d'origine surrénalienne
- **Androgènes : testostérone (T), Δ4-Androstenedione, DHT** : forme active dans la prostate pour l'homme ou au niveau du follicule pileux pour les 2 sexes)
- **Oestrogènes : oestradiol (E2), E1= estrone peu actif, E3 = estriol normalement produit de dégradation mais sinon est produit par le placenta**
- Ces hormones sont véhiculées par des protéines vectrices → faire attention aux résultats des dosages des hormones stéroïdiennes par les techniques d'immunoanalyse → risque d'influence par les protéines de liaison → la SHBG permettant son transport, interfère dans le dosage. Ces hormones sont actives sous forme libre et agissent sur la synthèse protéique par fixation aux rc nucléaires et ont aussi des effets non nucléaires directs

Hormones peptidiques / protéiques :

- **Peptides : AMH** (hormone anti mullérienne sert au bilan infertilité féminine + cancer de granulosa), **inhibines** (infertilité masculine)
- **Protéines : FSH, LH** (stimulines hypophysaires dosées pour suivre le cycle menstruel)

Hormones hydrosolubles agissant sur les rc membranaires ⇒ signal ou 2nd messagers induits

II/LES DIFFÉRENTS ACTEURS = ORGANES, TISSUS, HORMONES

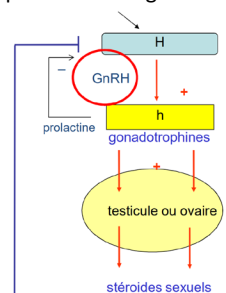
1^{ER} ACTEUR : HYPOTHALAMUS APPARTIENT AU SNC

- **Reçoit des infos centrales nerveuses** ayant un impact sur l'infertilité (stress mode de vie partenaire ...), **reçoit aussi des infos sanguines périphériques**, vascularisé et **rétrocontrôle par des peptides hypophysaires ou hormones stéroïdiennes d'origine gonadiques**
- **Les neurones de l'hypothalamus → prod° neurohormones** (hormones véhiculées dans les granules le long des axones et libérées dans le système porte veineux hypothalamo-hypophysaire) jouent sur l'hypophyse (antéhypophyse/adénohypophyse) rejoint par la voie sanguine = **neurosecrétion**

Gonadolibérine (GnRH) : petit peptide (cible thérapeutique), demi-vie courte, indétectable dans le sang et produit par quelques neurones interconnectés et qui ont une pulsativité intrinsèque → **modulée en phase de puberté, déclenche la puberté et est indispensable à la fonction de reproduction**

- GnRH produit par l'hypothalamus agit → rc hormonaux → production LH + FSH

Régulation : rétrocontrôle négatif/positif (femme) ou seulement négatif (homme) par les **stéroïdes sexuels freinant la production de GnRH, et la prolactine (protéine produite par l'hypophyse) peut aussi freiner le GnRH** : hyperprolactinémie d'origine exogène due à un patient sous psychotropes/NL... ⇒ trouble de l'ovulation (fertilité) donc la prolactine est retrouvée dans le bilan infertilité



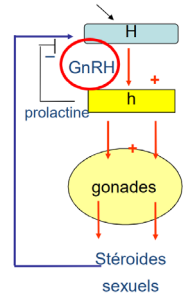
HYPOPHYSE

- Forme d'un petit pois, indispensable, relié à l'hypothalamus par la tige pituitaire + protégé dans une structure osseuse (selle turcique) (*Rupture de la tige pituitaire par un accident ⇒ à vie supplémente pour toutes les fonctions reproduction / thyroïdiennes / surrénaliennes*)
- Constituée de **l'adénohypophyse** : cordons spécialisés gonadotropes produisant LH+FSH et les lactotropes (produisant la prolactine associée à l'hormone de croissance hypophysaire) + **post hypophyse** (secrète vasopressine et ocytocine)

- Reçoit les informations par voie sanguine via le système porte avec les neuropeptides hypothalamiques/voie sanguine rc par les stéroïdes sexuels
- Si tumeur cérébrale présente maligne/ bénigne = développement dans le cerveau = **syndrome tumoral** = **signe d'appel** = **troubles du champs visuels / mal de tête**

PROLACTINE

- Sécrétion par l'hypophyse d'un peptide : prolactine ne stimule pas les gonadotropines mais agit sur l'axe gonadique par RC négatif sur l'hypothalamus
- Produite par les cellules lactotropes et circulation sous forme **très hétérogène** = monomères formes actives (prolactinémie monomères → modif de la glande mammaire → seins développés et qui sécrètent alors que la macroprolactine se caractérise par une accumulation de prolactine sous forme de monomère et donne une forme circulante inactive → pas d'incidence (*faire 2 dosages car ne sont pas influencés de la même manière par les formes monomériques ou macroprolactine*))
- Sécrétion faible, pulsatile et variable (sauf la grossesse) permettant d'↑ la glande mammaire + lactogénèse
- Régulation complexe par la dopamine / stress / médicaments (*on résout le problème de fertilité par le changement de traitement = normalise la prolactine*)
- Le trouble de la fertilité causé par la prolactine s'explique car elle freine le cerveau (hypothalamus) et inhibe la sécrétion du GnRH → perte de pulsatilité, pas de LH et pas d'ovulation (normalisation de la prolactine → restaure la reprod°) et l'hyperprolactinémie chez l'homme → trouble de libido/érection...**



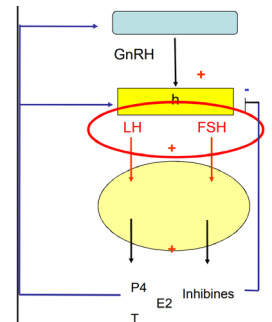
Stimulines hypophysaires : hormones folliculostimulante FSH + lutéinostimulante LH produites par les cordons gonadotropes, sécrétion pulsatile selon le sexe / FSH ou LH

- FSH :** gamétogénèse avec la folliculogénèse et granulosa / spermatogénèse et sertoli
- LH :** déclenche l'ovulation + stéroïdogénèse → action sur la cellule de Leydig → production d'androgènes
 - Production d'androgènes chez les 2 sexes avec la cellule de la thèque chez la femme / cellules de Leydig chez l'homme
 - Intrication des fonctions exocrines + endocrines car la LH est impliquée dans la prod d'androgènes, dans la maturation/ spermatogénèse

Régulation : les hormones sexuelles régulent la production de LH/FSH/GnRH

Inhibines : inhibent la FSH

- LH reflète l'axe gonadique :** degré de production de GnRH stimulé ou activé par les stéroïdes sexuels
- FSH subit un double contrôle :** inhibines (au niveau hypophysaire) + GnRH = profil différent et beaucoup moins pulsatile que la LH



Gonadotrophines :

- 1 sous unité α commune** LH FSH HCG TSH et **sous unité β spécifique** en fonction FSH/LH/HCG, agissent sur des rc communs
- Différentes taille et glycosylation (modulation de la glycosylation pour moduler la ½ vie pour rester plus longtemps en circulation) sont différents
- HCG = déclenche l'ovulation** ou **FSH recombinante = recrute les follicules**

Au niveau gonadique = production de 2 types d'hormones présentes dans les 2 sexes :

Hormones gonadiques soit **peptidiques** (AMH, INHIBINES ou INSL3) soit **stéroïdiennes** : testostérone, estradiol ou progestérone

Dans les testicules	Ovaire (apparaissent dès le stade folliculaire II)
- Cellule de Sertoli = AMH et les inhibines - Cellule de Leydig = androgènes (T) (Bilan endocrine d'un H => si testostérone altérée l'AMH de la cellule de Sertoli n'est pas altérée forcément => 2 lignées différentes)	- Cellules de la thèque en périphérie = testostérone - Cellules de granulosa à l'intérieur = aromatisation de l'androgène => Production d'estrogènes + aussi production d'inhibines - Corps jaune = prod de l'estradiol + progestérone (mime la pilule estroprogestative) + inhibine A - Sécrétion contrôlée par FSH LH par voie sanguine et ces androgènes / estrogènes exercent un RC + ou - sur l'axe hypothalamo-hypophysaire selon le sexe

AMH : HORMONE ANTIMULLERIEENNE

- Une hormone n'est rien sans son rc et les troubles du dév sexuel sont liés en général à des **anomalies de sécrétion quantitatives / anomalies dans le temps = pas une bonne coordination entre la sécrétion et l'expression du rc**
- Chez l'homme : **cellule de Sertoli** qui exprime l'AMH est indispensable à différentes actions sexuelles mâles et **chez la fille pas de sécrétion**
- Pas de connaissance de son rôle en post natal**, mais bon marqueur de puberté et ↓ quand testostérone intratesticulaire = ↑ AMH sérique
- Chez la fille :** production par les **cellules de la granulosa**, **chez la jeune fille le dosage d'AMH = marqueur tumoral** (cancer de granulosa). Ce dosage chez une **filles en âge de reproduction** montre que l'AMH reflète le **capital folliculaire** donc plus il ↓ avec l'âge et moins de chance on a d'avoir un capital folliculaire (pas stérile mais ↓ des chances)

Inhibines : difficiles à doser car circulent sous forme hétérogène et reflètent chez l'homme le **capital de cellules de sertoli** (dosage car ce garçon n'arrive pas à se reproduire => dosage de FSH => augmentée car cellules de Sertoli ne produisent pas d'inhibines donc pas de freinage de FSH, chez la fille si pas de caractérisation d'une production normale d'AMH dans le cas d'un cancer de la granulosa et regarder si l'inhibine est augmentée + FSH n'a pas bougée)

Après l'âge de 8 ans : la testostérone produite par les cellules de Leydig ↑ car les testicules se développent, les cellules de Sertoli se développent et l'AMH sera ↓ en miroir

Androgènes : delta-4-androstenedione + testostérone avec une fonction alcool donc bcp plus active que la delta-4 qui a une fonction cétone
=> finalité = aromatisation chez la fille en estrone (estrogène de la ménopause) + testostérone aromatisée en estradiol si l'on est en phase d'activité

- **Physiologiquement à la puberté => léger développement mammaire qui ne doit pas persister**
- **Le tissu adipeux exprimant l'aromatase chez un garçon un peu gras va légèrement convertir la testostérone en estradiol**
- En fonction du tissu dans la surrénale on aura tel ou tel équipement enzymatique et cela se retrouve avec la surrénale et les testicules : on retrouve l'expression de mêmes enzymes (aussi dans l'ovaire). On a toujours la même étape mais ne sera pas induite par l'ACTH car on se trouve dans le testicule / ovaire
- Testostérone est d'origine exclusive gonadique sauf dans le cas de tumeur de la surrénale et au niveau du follicule adipeux/prostate => production de DHT par une aromatase (expression au niveau de l'ovaire/ garçon un peu gras)

Stéroïdogénèse gonadique : cellules

Équipement cellulaire :

Chez la fille	Chez le garçon
Lors de la 1^{ère} phase du cycle menstruel (folliculaire) : ○ Cellules granulosas = production d'estrogènes ○ Cellules à thèques = production androgène Lors de la 2^{ème} phase : ○ Corps jaune = production d'estrogènes + androgènes	○ Cellules de Sertoli = production d'estrogènes ○ Cellules de Leydig = production d'androgènes ○ Prostate et follicule pileux = conversion de la testostérone en DHT

III/GONADOSTAT : MATURATION ET EXPLORATION

DÉVELOPPEMENT GONADIQUE

- Tous formés au départ d'une **gonade commune indifférenciée** mais sur un plan **chromosomique** nous sommes **46XY ou 46XX**
- Dans cette gonade on retrouve : **structures de Wolf = développement d'un garçon ou structures de Muller = développement d'une fille**
- Si on a un chromosome Y = apparition dans la gonade de la cellule de Sertoli = différenciation des testicules → production par cette cellule **d'hormones anti-mullerienne (AMH testostérone)** → régression des canaux de Müller et développement des organes génitaux internes masculins → **testicule se différencie** = bourrelets + tubercule génital se forment et les organes génitaux vont prendre un aspect masculin car un 2^{ème} type de cellules apparaît = **cellules de Leydig qui produisent la testostérone permettant la virilisation**
- Si mauvaise expression du rc ou sécrétion de l'hormone au cours du développement fœtal = anomalie du dév sexuel et si l'AMH n'est pas bien sécrétée = anomalie de différenciation du testicule

DÉSORDRE DU DÉVELOPPEMENT SEXUEL (DSD)

- **Les organes génitaux externes sont pas/mal différenciés** (clitoris/pénis/scrotum/lèvres)
- **Discordance entre OGE / OGI, génotype différent du phénotype**
 - Micropénis, hypospadias (méat urinaire pas au bout du pénis), anorchidie (pas de testicules), cryptorchidie (testicules non descendues), hypertrophie clitoridienne
- **Classification de Prader** : classification des ambiguïtés sexuelles
- **Pseudohermaphrodisme** : **discordance entre génotype (46XX) et le phénotype** → ++ **pseudohermaphrodisme féminin** = femme chromosomique, avec un phénotype masculin due à une production tumorale bénigne / maligne d'androgènes => **hyperplasie de la surrénale (hyperandrogénie) ou une cause exogène** (tumeur ovarienne ou hormonothérapie => traitement de l'acné => virilisation). Pseudohermaphrodisme masculin : rare

Anomalies : sexe ambigu ou kystes ovariens

ENFANT ET ADOLESCENCE Si le patient dit qu'il fait une puberté précoce, demander l'âge de puberté de ses parents

- La transition enfant/adulte (11-12 ans) : 8 ans (fille) et 9 ans (garçon), puberté précoce avant 8 ans ou 9 ans
- Puberté : développement des caractères sexuels (seins, testicules) = **↑ des stéroïdes sexuels et acquisition d'une capacité de reproduction (production de gamètes)**
- **Modifications morphologiques** : thélarche (sein), pubarche (pilosité), ménarche (menstruation) pic de croissance, masse osseuse, morphotype + changements psychologiques → l'important est que la puberté se déroule au bon moment
- **Pic de croissance : sécrétion hormone hypophysaire** → s'il casse sa courbe de croissance par ↓ ou accélération ce n'est pas bon signe car cela aura un impact sur la masse osseuse (taille petite/grande)

Avant la puberté : les pieds grandissent à doooonf
Surveiller le mamelon des filles
Surveiller l'augmentation de la taille des testicules des garçons
- **Puberté surrénalienne détectée par le dosage du sulfate de DHEA**
- En pathologie : précoce (la plus grave), tardive (se soigne par injection d'androgènes) et associée

MÉCANISME À LA PUBERTÉ

- A la puberté le cerveau est réveillé et **sécrétion de GnRH ↑ en nombre/fréquence/amplitude** = rythmicité pour la sécrétion de LH/FSH qui a lieu la nuit qui augmente en amplitude et en nombre => **permanente pour le garçon (hypophyse activée) et cyclique pour la fille (rétrocontrôle modulée)**
- Puberté caractérisée par la stéroïdogénèse = sécrétion hormones stéroïdiennes qui donnent les caractères sexuels secondaires = reproduction ou production de gamètes (gamétogénèse)
- 1^{ers} signes : apparition du développement mammaire (8-13 ans) et ↑ du volume testiculaire (9-14ans) = caractères sexuels + taille définitive + fertilité

PHYSIOLOGIE MASCULINE

Effets des androgènes :

- Action directe par la testostérone (hormone clé) /estradiol (tissu adipeux ou os)/DHT (OGE,PEAU)
- Les hormones sexuelles commencent par le développement des organes des caractères sexuels primaires : **↑ du volume testiculaire (prolifération des spz + prolifération des cellules de Sertoli)/allongement de la verge/pigmentation du scrotum**

- Caractères sexuels II : **morphologie androïde** (masse musculaire, pilosité, glandes sébacées, répartition facio-tronculaire des graisses, mue vocale)
- Spermatogenèse = effet qualitatif et quantitatif [intra-testiculaire] 50x > [sérum]

Sur le métabolisme tissulaire :

- ↑ Croissance et soudure des cartilages de conjugaison
- Anabolisant protéique (↑ synthèse protéique, antiglucocorticoïdes, IGF1 musculaire)
- ↑ glycogénèse musculaire, effet catabolisant lipidique
- ↑ érythropoïèse (EPO rénale), peau et ↑ pilosité (DHT)
- SN et comportement

PHYSIOLOGIE FÉMININE

ESTROGÈNES = PRODUITS PAR LA GRANULOSA ET LE CORPS JAUNE

- Développement et maintien des caractères sexuels I
- Sur le tractus génital = effet trophique global
 - Sur l'ovaire : maturation et prolifération des follicules ovariens
 - Sur les trompes : ↑ du transit tubaire / contractions des fibres musculaires des trompes
 - Utérus : endomètre : prolifération (↑ de l'épaississement, angiogénèse, vascularisation) et myomètre : ↑ des contractions = transit des gamètes
 - Vagin : effet favorable à la fécondation par production d'une glaire filante au niveau du col
- Et sert au développement des caractères sexuels secondaires

Effets tissulaires et systémiques :

- Développement des fonctions hépatiques / hypophysaires
- Effet sur la coagulation en l'activant (grossesse = hyperestrogénie = thrombose ++)
- Soudure des cartilages de conjugaison et stimulation des ostéoblastes
- Rétention hydrosodée (œdèmes)
- Estradiol ↓ le cholestérol LDL : antiathéromateux
- Action sur la peau (fine/- sécrétante)

PROGESTERONE = SYNTHÉTISÉE PAR LE CORPS JAUNE

- Effets spécifiques sur le tractus génital :

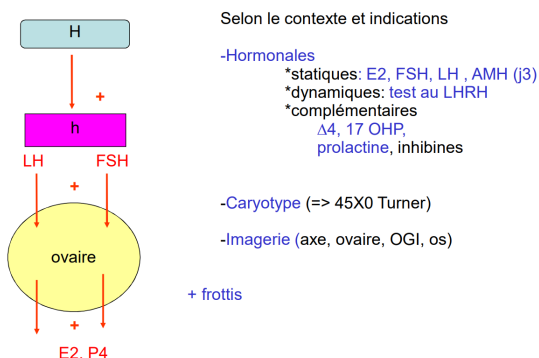
Nécessite l'imprégnation oestrogénique préalable (RP4)

- Trompe : ralenti le transit tubaire
- Utérus :
 - Myomètre: ↑ croissance, contractions ↓ = grossesse
 - Endomètre: modification glandulaire => sécrétoire en "dentelle" (ramification des glandes: glycogène et lipides, vacuoles; vaisseaux++) => prépare à la nidation **et** sa disparition => nécrose, exfoliation = règles
- Vagin : « anti-E2 » => desquamation, glaire visqueuse
- Sein : ↑ canaux galactophores (douleurs aux seins durant le cycle)
- Effets systémiques :
 - SNC : ↑ t° (décalage lutéal 0,5°C), humeur
 - Rein : Antialdostérone (compétition)

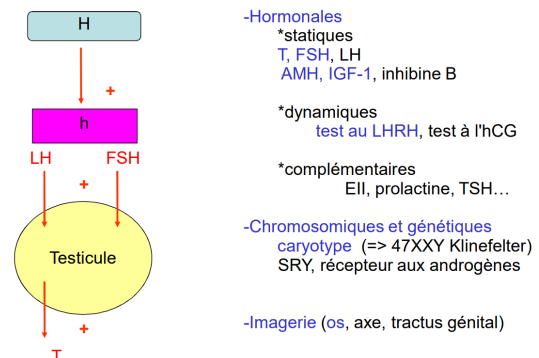
Fin cours 52 Cours 52/ 07-02

Test LHRH = vérifie si l'hypophyse est mature, exp de rc

Exploration au féminin



Exploration au masculin



IV/PATHOLOGIE + TRAITEMENT

PUBERTÉ PRÉCOCE

- **Fille avant 8 ans. Garçon avant 9 ans**
- Différents mécanismes :
 - **Mécanisme central** : puberté gonadique (rarement surrénalienne) → activation prématurée de l'axe (idiopathique)
 - **Mécanisme périphérique** : indépendante de l'axe (stéroïdogénèse tumorale)

Et influence de l'environnement (puberté précoce déclenchée par un changement de continent/ mode de vie → régulation du GnRH par le SNC)

- **Quand l'explorer ?** dès l'apparition des caractères sexuels primaires et le danger est l'accélération de la vitesse de croissance et de maturation osseuse
- **Comment cela se manifeste** : ↑ de l'estradiol et de la testostérone + test de la LH/RH on va regarder la réceptivité de l'hypophyse augmentée au LH/RH

GnRH : PATHOLOGIE ET TRAITEMENT

Comment traiter cette puberté précoce ?

Traitement : blocage de la GnRH par 2 méthodes

- **Antagonistes (AC)** qui vont bloquer le rc GnRH hypophysaire
- **Agoniste** : synthétise la molécule physiologique et changement de quelques acides aminés → **saturation des rc GnRH au niveau de l'hypophyse** => internalisation des rc et non exprimés par l'hypophyse → même si l'hypothalamus est au stade puberté précoce il **secrète de manière pulsatile le GnRH mais le rc GnRH est internalisé** → cette sécrétion n'a pas d'effet (but : l'hypophyse devient indépendante de la sécrétion de GnRH)
 - ↳ **Réversible à l'arrêt du traitement** : puberté redémarre de façon explosive et la production n'est pas altérée

RETARD PUBERTAIRE

- **Fille >13ans et garçon >14ans**
 - Différents mécanismes :
 - **Cause centrale : hypogonadisme hypogonadotrope**
 - **Forme organique** : congénitale (kallman) ou plus généralement acquise
 - **Fonctionnel** : endocrinopathie non traitée, anorexie (entraîne l'affaiblissement de tous les axes dont celui endocrinien = épuisement et pas d'ovulation)
 - **Cause périphérique : hypogonadisme hypergonadotrope**
- Turner (45X0) Klinefelter (47XXY = développement de petits seins)**
- Anorchidie, cryptorchidie, lésion testiculaire (anoxie et toxicité pour le tissu), retard pubertaire simple, le plus fréquent chez le gars = antécédents familiaux, évolution favorable

FERTILITÉ MASCULINE

- La spermatogenèse dure 73j (par cycle toute les 2 semaines) → spz mature
- Les spermatogonies deviennent des spermatozoïdes
- Démarre à la puberté et est permanente : 10^6 spz/j
- Différentes phases : prolifération, méiose (spl et splII), spermiogénèse (cytodifférenciation) spermiation (libération)

Axe gonadique masculin :

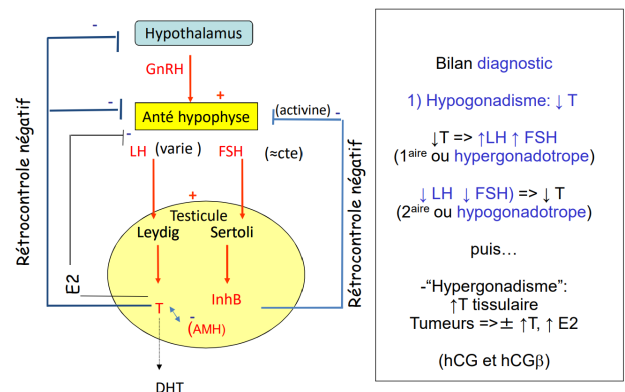
L'hypothalamus → GnRH → stimule l'antéhypophyse → production de LH et FSH :

Prod° de LH (reflet du GnRH) qui agit sur la c.Leydig → prod de testostérone et est converti en DHT au niveau de tissus périphériques . Cette LH est freinée par la testostérone au niveau de l'hypothalamus ou hypophyse + freinée légèrement par conversion locale d'estradiol

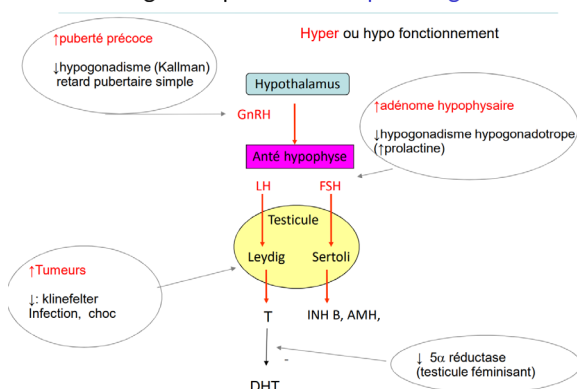
ou **prod° de FSH (constante de sécrétion) qui agit sur la c.Sertoli (spermatogenèse)**

Sécrétion d'inhibines => inhibe la FSH

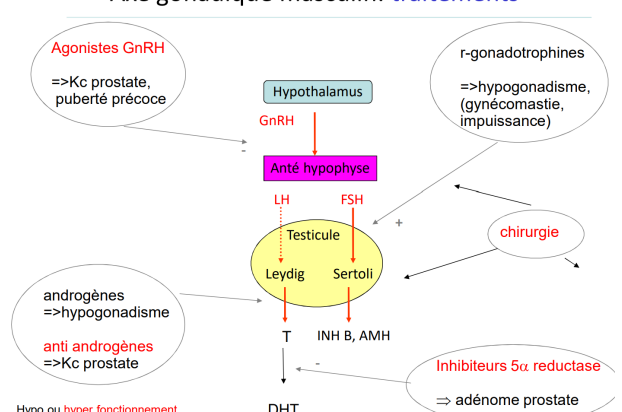
- **Hypogonadisme** = testostérone ↓ = peu de virilisation
 - hypergonadotrope → l'hypophyse fonctionne bien ou hypogonadotrope → tout l'axe est perturbé
- **« Hypergonadisme » tissulaire** (cancer/dopage) → ++ testostérone → freine la production locale de testostérone + freine production de LH+FSH



Axe gonadique masculin: pathologies



Axe gonadique masculin: traitements



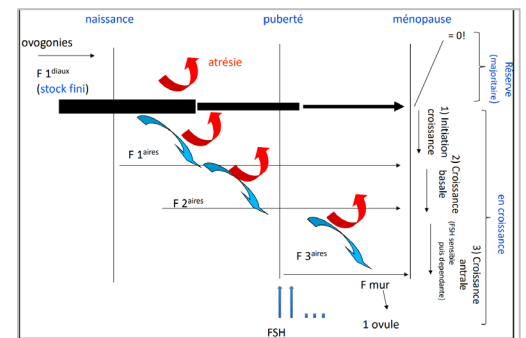
FERTILITÉ FÉMININE

- Capital folliculaire fixé pour la vie présent dès la naissance = follicules primordiaux => puis grandissent => follicules I puis II (tout au long de la vie jusqu'à la ménopause, indépendant de la puberté ou pas)
- Puberté : une partie des follicules II grandissent => follicules III => **1 seule mature pour être ovulée (follicule de Graaf)** donnant l'**ovocyte I** qui sera pondue à la fin de la phase folliculaire et devient **ovocyte II** avec la *corona radiata* => **achève la 2e division de méiose seulement si fécondé dans les trompes**
- Corps jaune ovarien va devenir gravide si enceinte sinon régresse en corps blanc

Folliculogénèse :

1^{ère} étape : naissance avec un stock de follicules => arrêt du développement des ovogonies à la moitié de la grossesse et s'entourent de cellules => follicules primordiaux = stock => au cours de la vie deviennent follicules I dont 1 partie meurt puis donnent les follicules II dont la plupart meurt (initiation de la croissance + croissance basale)

A la puberté : certains follicules II sont sensibles à la **FSH** (production de FSH/LH) => certains sont recrutés, grandissent et sont FSH dépendantes et 1 seul deviendra mur => développement d'un ovule pondue

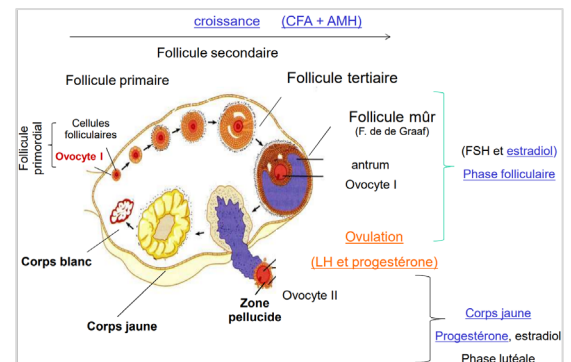


Exploration ovarienne : observation du compte des follicules antrum (CFA) => surveillance de maturation => combien développent une cavité => récupérés pour la rencontre avec un spz

l'AMH = reflète tout le capital folliculaire et ↓ avec l'âge, si basse alors capital folliculaire est bas mais on garde une capacité, mais si AMH indétectable cela veut dire qu'aucun follicule ne peut être mature

Exploration du cycle menstruel : recrutement de follicules + phase de sélection

- A la phase folliculaire :** suivi de l'estradiol + ↑ de FSH
- Au bout des 2 semaines :** ovulation (dosage de LH et progestérone notamment dosage LH urinaire)
- Après l'ovulation :** on suit le corps jaune → phase lutéale avec prod° d'estradiol + progestérone avec un pic à 20 semaines = pic implantation

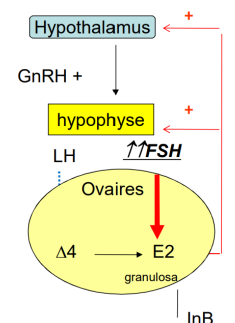


Phase folliculaire (1ers jours de règles) :

- 2 buts :** maturation folliculaire + reconstitution de l'endomètre
- 2 phases :** précoce + tardive

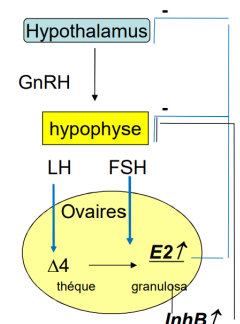
PHASE PRÉCOCE : 1^{ère} semaine (fin du recrutement) : ↑ en amplitude et fréquence la sécrétion de GnRH => d'abord la LH monte car il faut produire les androgènes au niveau de la **thèque ovarienne** = **substrat indispensable pour produire les estrogènes**

=> FSH ↑↑ = aromatisation des androgènes en estrogènes au niveau de la **granulosa** (aromatase) pour recruter les follicules sensibles à la FSH => croissance folliculaire observée par l'↑ d'estradiol => rétrocontrôle positif par l'estradiol => maturation des follicules => maturation de l'endomètre avec expression des rc aux estrogènes au niveau de l'endomètre



PHASE TARDIVE : puis atteinte d'un seuil d'estradiol + inhibines b => **rétrocontrôle négatif** majoritairement sur la FSH => blocage de la croissance des follicules

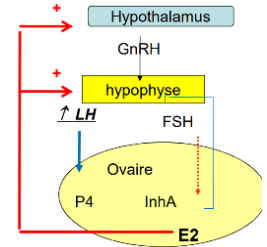
Au début du cycle menstruel les follicules sont sensibles à la FSH (phase folliculaire précoce avec FSH ↑ et **RC positif**) => grandissent et selon les seuils de sensibilité grandissent plus tôt/tard. Puis la FSH ↓↓ (2e semaine de la phase folliculaire = **RC négatif** par l'inhibine / estradiol) => passage du seuil du besoin de FSH et le follicule meurt => **celui qui a le besoin le plus bas en FSH survit = follicule dominant**



Ovulation : J14 ovulation puis l'oeuf se divise migre dans la trompe et a 1 semaine pour s'implanter :

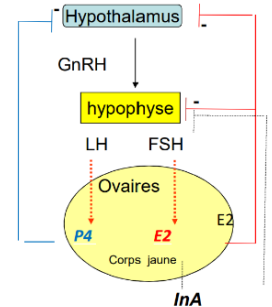
PHASE OVULATOIRE : RC positif sur la LH

- L'Estradiol du follicule dominant => exerce un **RC positif** sur la LH / FSH et pas d'influence de l'inhibine => LH ↑↑ fortement (36/48h avant l'ovulation) = pic pré ovulatoire de LH => stimule l'expression de la progestérone qui agira sur l'endomètre



PHASE LUTÉALE : post expulsion de l'ovocyte => chute de l'estradiol et prise en charge **par le corps jaune (formé en 5J)** => qui prod de **progestérone (pic de prod vers 20j pour la bonne implantation de l'œuf) / inhibine / estradiol** => fenêtre d'implantation (21j) au sein d'un endomètre très réceptif

- Pour éviter le recrutement d'un autre follicule => **RC négatif par l'estradiol + inhibine sur la FSH**
- Si le recrutement se fait quand même => **RC négatif** par la progestérone sur la LH (**éviter L'OVULATION = c'est l'action antigonadotrope de la pilule**)
- Le corps jaune est gravide si enceinte, sinon involue en corps blanc => prod de progestérone, estradiol et d'inhibine chutent => levée de **RC négatif** sur la FSH / LH + reprise du cycle menstruel



Contraception :

- Pilule oestroprogestative la plus utilisée et selon la concentration en progestatif sont macro/micro dosée
- But : effet anti-gonadotropes** => **éviter la maturation folliculaire et ovulation** => exercé par la progestérone et éthynyl-estradiol => échappement si oubli et aménorrhée post pilule
- Progestérone via l'effet inverse de l'estrogène** => ralentissement de la motilité tubaire pour éviter la rencontre de gamètes + épaissement du mucus cervical pour bloquer la migration des spz + atrophie endométriale pour éviter la nidation => règles conservées mais diminuées selon le dosage

INFERTILITÉ (NE PAS TOMBER ENCEINTE AU BOUT D'UN AN DE RAPPORTS)

- Facteurs (58% la cause est mixte garçons/filles)
- Âge, femme (35 ans : cycles anovulatoires, phases lutéales courtes)) et homme 45 ans (qualité du sperme)
- Tabac (effet dose et durée : qualité du sperme, cycles courts, ménopause)
- MST et pathologies tubaires
- DÉS, Environnementaux, Psychologiques

Courbes ménothermique : mesure de la température au cours du cycle et permet de voir si la phase folliculaire ou lutéale est bien suivie

HSG = hystérosalpingographie = exam d'imagerie

Infertilité masculine :

1) **OAT: oligo asthénio thétrato spermie (49%)** = hypofertile mais pas stérile (azoospermie et parfois juste pas éjaculés => dans ce cas biopsie testiculaire)

2) **Azoospermie = stérilité**

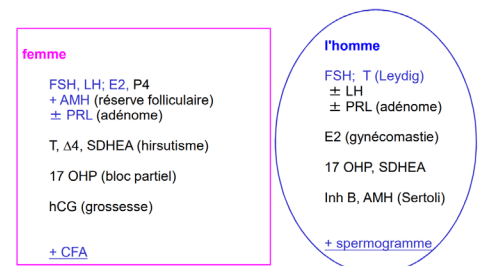
Examen clé = **spermogramme**

Infertilité féminine :

- Bilan hormonal** important car la phase folliculaire est raccourcie => ovulation anarchique bilan à j3 pour voir l'état des ovaires puis examen sur l'ovule
- Hystérosalpingographie (imagerie)** : on regarde l'aspect du vagin, utérus normal ? Les trompes ont-elles une bonne fertilité ?
- Échographie, hystéroscopie
- Courbe ménothermique** : observation de l'état du cycle (normaux anarchique ou long) => prise de T° toujours au même moment et de la même façon

Bilan infertilité

- On recherche l'insuffisance ovarienne précoce** : maturation accélérée des ovocytes donc cycle menstruel accéléré, FSH/estradiol trop élevées en phase folliculaire => maturation accélérée.
- On regarde si la réserve folliculaire a chuté** (AMH très basse = très peu de capital folliculaire) ou par la prise de médicaments => hyperprolactinémie => pas d'ovulation, compte des follicules associée à l'échographie
- Chez le garçon l'examen clé est le spermogramme + dosage de testostérone / FSH pour voir si l'on peut aider la maturation du sperme



Causes hormonales d'infertilité :

- Insuffisance gonadique** : ovaire ou le testicule ne fonctionne bien alors que l'hypophyse fonctionne = **hypogonadisme hypergonadotrope**
 - Cause congénitale : Klinefelter, Turner
 - Cause acquise : toxiques (tabacs chimio)
 - Dysovulations, insuffisance ovarienne précoce, ovaires polykystiques (mauvaise balance de FSH/LH et mauvais ratio androgène/œstrogène => perturbation de l'ovulation)

• **Atteintes 2ndaires : hypogonadisme hypogonadotrope**

- Cause acquise : hyperprolactinémie, tumeurs infections infiltrations ou signes fonctionnels comme l'anorexie/corticothérapie (ralentissement de l'axe)

Assistance médicale à la procréation : bleu (reproduire la nature) et rouge (aider la nature)

• **Stimulation Simple (SS) :**

- Optimiser le nombre d'ovocytes fécondables
- Conjoint peu fertile, anovulation, dysovulation (post pilule) pas « réglementée »

• **Insémination Intra Utérine (IIU) :** OATS modérées, glaire et col aN, troubles sexuels

• **Fécondation In Vitro (FIV) (stimulation des follicules) :** pathologies tubaires, endométriose, échec IIU

• **Injection Intracytoplasmique de spz (ICSI) :** OATS sévères, azoospermie excrétoire, échec de FIV

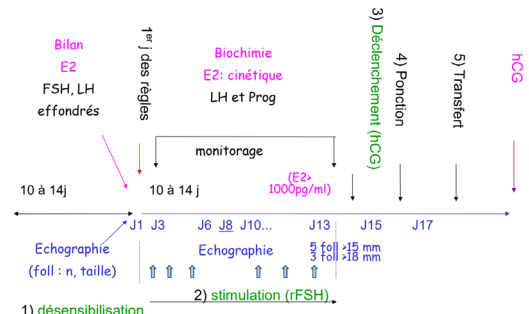
○ **Stimulation simple :** administration d'un anti-E2 (Citrate Clomifène) = **rétrocontrôle de l'estradiol**

- **Cas de la stimulation :** prise de contrôle de l'axe gonadique => hypothalamus a l'arrêt = blocage de l'ovulation anarchique => contrôle de l'hypophyse qui se calme car plus de prod GnRH et injection de la FSH+LH pour mimer le cycle menstruel

Protocole agoniste long (reproduire in vivo un cycle menstruel)

- 1) Désensibilisation dans le cas d'une patiente avec ovulation anarchique car prod° intempestive de GnRH => blocage de la prod° (blocage du récepteur) par administration d'un agoniste => **FSH/LH effondrées car insensibles au GnRH**
- 2) Injection FSH recombinante régulièrement pour permettre un recrutement /maturation des follicules => **suivre par l'estradiol + échographie avec le compte folliculaire**
- 3) Quand le taux d'estradiol est suffisant ou follicules de grande taille => **déclenchement de l'ovulation par administration LH + HCG**
- 4) Ponction des follicules (fécondation in vitro)
- 5) Transfert du follicule fécondé + suivi de l'HCG

Monitoring : au niveau des ovaires => CFA et on suit la taille/nb/croissance des follicules par l'échographie et sous l'imprégnation des estrogènes + progestérone => endomètre devient mature (prolifératif = grain de café)



Vieillesse :

HOMME	FEMME (ménopause)
○ Déficit androgénique avec au niveau exocrine une fertilité qui persiste mais vieillissement = ↓ des cellules de Leydig et ↓ en amplitude du GnRH et de la LH ○ Chute de la Testostérone (dès 40 ans) et SGHB ↑ donc la forme libre active de la testostérone diminue ○ Hypoandrogénie sans hypogonadisme Au bilan biologique : T/FSH+LH	○ Arrêt : épuisement du capital folliculaire (-/- estradiol mais +/- LH/FSH car l'ovaire s'arrête mais l'hypothalamus et hypophyse continuent à fonctionner) ○ Carence en estrogène avec persistance d'androgènes ○ Complications à court et long terme (risque fracturaire important car plus de stimulation d'ostéoblastes + risque cardiovasculaire) Bilan biologique pas indispensable : Estradiol / FSH+LH

Ménopause : hypogonadisme hypergonadotrope

L'ovaire ne fonctionne pas => **pas de maturation de follicules MAIS persistance de petits follicules** => relargage de progestérone / estradiol => levée du rétrocontrôle négatif => LH et FSH augmentent et fonctionnent => LH produit de l'androgène qui n'est plus aromatisé => hyperandrogénie

Préménopause et ménopause :

- 45-55 ans et pathologique si <40ans avec anomalies des cycles, arrêt complet
- **Tractus génital :** hyperplasie congénitale mastodynies kystes fonctionnels ovariens, syndrome prémenstruel
- **Signes systémiques :** bouffées de chaleur, sueurs, troubles cardiaques urinaires articulaires/musculaire osseux
- **Métaboliques :** résistance à l'insuline, TG lipase +++, TA++
Bilan : pré thérapeutique +/- suivi (coagulation/lipides/glucides/mammographie+/-frottis)

UE5 ENDOCRINOPATHIES – SEMIOLOGIE GYNECOLOGIE (F.CAMPEOTTO)

L'ovaire a 2 fonctions distinctes :

- 1) Une fonction de type exocrine : **ovogenèse** dont la finalité est la production d'ovocytes matures ou d'ovules
- 2) Une fonction de type endocrine : **sécrétion d'hormones**, comme les œstrogènes et la progestérone

GROSSESSE NORMALE

- Dans les cas habituels, le diagnostic est clinique :
 - **Retard de règles inhabituel** chez une femme jeune sans contraception
 - Signes « sympathiques » : **tension mammaire, nausées matinales, parfois vomissements, pollakiurie**
 - **Seins augmentés de volume** avec bombement de l'aréole et saillie des glandes sébacées
 - Les examens complémentaires ne sont utiles qu'en cas de doute ou de signes d'appel
- 3 méthodes sont disponibles :
 - 1) **Test urinaire de grossesse « test de grossesse »**
 - 2) **Dosage sanguin des B HCG**
 - 3) **L'échographie pelvienne**
 - 7 consultations obligatoires
 - 1^{ère} au 3^{ème} mois par un médecin pour **Informé, Dépister, Prévenir** :
 - Confirmer la grossesse, datation, plan de suivi, et lieu d'accouchement
 - Recherche de FDR de grossesse pathologique, sérologies, NFS (aussi au T3), groupe sanguin, BU, dépistage diabète gestationnel (aussi au T3)
 - Education aux toxiques...
 - **3 échos obligatoires** : 12 SA (datation), 22 SA (morphologie et sexe), 32 SA (croissance)
 - A chaque consultation : poids, TA, BU, hauteur utérine, bruits du cœur, mouvement actifs fœtaux, toucher vaginal (col), contractions utérines (monitoring)
 - Prise de poids = 1kg/mois (6^{ème} mois) puis 2kg/mois

PREECLAMPSIE = TOXEMIE GRAVIDIQUE :

- Tension artérielle élevée
- Protéinurie à la bandelette urinaire
- Œdème des membres inférieurs
- Prise de poids excessive, céphalées, douleurs épigastriques en barre
- Convulsion, OAP (éclampsie)
- Danger surtout pour la maman : urgence obstétricale +++ (traitement antihypertenseur, naissance provoquée avant le terme)

MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE (MAP) :

- Contractions utérines + modification du col utérin + avant le terme (<37SA)
- Causes :
 - Mère +++ : infections générales (PNA, listériose, à évoquer systématiquement devant une femme enceinte ayant de la fièvre) ou locales (chorioamnionite : infection de la poche amniotique), malformations locales utérines, condition de vie, grossesse multiple
 - Fœtus : hydramnios (excès de liquide amniotique)

GROSSESSE MOLAIRE

- **Maladie rare de la grossesse** = mole hydatiforme (1 grossesse sur 1000).
- Une grossesse molaire est le **résultat d'une erreur génétique au cours du processus de fécondation qui provoque la croissance de tissus anormaux dans l'utérus**.
- Une grossesse molaire peut provoquer tous les symptômes d'une grossesse habituelle : nausées et vomissements, tensions dans la poitrine sont les symptômes les plus fréquents.
- Les cellules trophoblastiques se multipliant en surnombre, l'hormone β -HCG est sécrétée, entraînant la chaîne des symptômes d'une grossesse.
- L'échographie et le taux anormalement $\uparrow\uparrow$ de l'hormone HCG que la môle peut être diagnostiquée. C'est donc au moment des examens médicaux que la maladie est révélée

IVG

- Retard de règle associé à un test de grossesse positif confirmé par l'hCG et une échographie pelvienne
- Délai légal = ~~14 SA~~ 16 SA et 14 semaine de grossesse
- IVG médicamenteuse < 9SA
- IVG chirurgicale > 9SA
- Consultation au planning familial

GROSSESSE EXTRA UTERINE

- FDR = **ATCD de lésion tubaire : GEU++, salpingite (infections au nv des trompes), endométriose tubaire, FIV, tabac, idiopathique**
- Triade : **Douleurs pelviennes latéralisées, Métrorragies, Retard de règles**
- Tolérance hémodynamique (FC, TA, choc ?), TV douloureux, spéculum (sang d'origine endo-utérine)
- Examen : **β -hCG qui stagne** et échographie pelvienne
- Risque de rupture tubaire, hémopéritoine et de choc
- **Traitement : chirurgical par coelioscopie**
- Risque à long terme : récurrence (10-15% des cas), possible stérilité tubaire (= infertilité)

HEMORRAGIES GENITALES

- **Métrorragie** : par opposition aux ménorragies, ce sont les **hémorragies génitales hautes survenant en dehors des règles**.
- **Ménorragie** : ce sont les **anomalies du cycle menstruel par augmentation de la durée ou de l'abondance des règles**. Par définition les ménorragies concernent les patientes en âge de procréer et non enceintes puisque réglées.
- **Avant la puberté** : il peut s'agir d'un corps étranger (jouet, cailloux, etc.) que la fillette s'est introduite dans le vagin et qui y est resté. On doit aussi penser à un traumatisme, rechercher des lésions de la vulve ou du vagin, évoquer une puberté précoce, abus sexuel
- **Examen** : hCG, échographie pelvienne, bilan biologique (NFS, hémostase)
- **Causes** : GEU+++, cancers du col ou endomètre de l'utérus, tumeur ovaire, fibrome utérin mais aussi : vulvovaginite infectieuses, salpingite, endométrite, dysovulation (puberté), spotting

Points essentiels :

- C'est un **motif fréquent de consultation**
- Les 2 principales étiologies chez les femmes jeunes sont les **dysfonctionnements hormonaux et la grossesse (GEU)**
- En période post-ménopausique, il faudra éliminer un cancer de l'endomètre
- Chez l'enfant, il faudra rechercher un traumatisme
- L'examen essentiel est l'**échographie pelvienne** : réalisée par voie abdominale et surtout par voie vaginale
- L'IRM est particulièrement indiquée en cas de suspicion d'adénomyose (pénétration de foyers d'endomètre à l'intérieur du myomètre = endométriose interne)
- Le traitement dépend de l'étiologie

FIBROMES UTERINS

- **Tumeurs bénignes**, souvent multiples, **fréquentes**, aux dépens du muscle lisse
- Les sujets à risques sont bien définis : femmes entre 40 et 50 ans, les femmes noires, les femmes en surpoids
- Le plus souvent asymptomatique, ménorragie, métrorragie
- Diagnostic avec échographie pelvienne
- Risque = nécrobiose aseptique : fièvre, douleur
- **Traitement** : abstention le plus souvent si asymptomatique, traitement médical (progestatifs) ou myomectomie par hystéroscopie ou traitement radical hystérectomie
- **Attention à l'anémie et perte de fer (anémie par carence martiale)**

DOULEURS PELVIENNES

Causes	AIGUES	CHRONIQUE ET/OU CYCLIQUES > 6 MOIS
Gravidiques	GEU+++/ β -hCG+++ FCS	
Organiques	Torsion d'annexe +++ (kyste ovaire) Rupture, hémorragie Nécrose d'un fibrome Causes extra-génitales : CN, PNA, IU Appendicite aigue, hernie étranglée ...	Douleurs cycliques : endométriose Tumeur de l'ovaire
Infectieuses	Salpingites aiguës	Séquelles d'infections génitales : salpingite chronique (Chlamydia)
Fonctionnelles	Dyspareunie (douleurs lors de rapports sexuels)	Syndrome prémenstruel (DI, pelviennes, mastodynie, tb humeur, céphalées... Dysménorrhée : DI lors des règles : AINS Syndrome inter menstruel : petite hémorragie au milieu du cycle (ovulation)
Générales		Somatisation

TUMEURS DE L'OVAIRE

- Echographie pelvienne par voie abdominale ou endo-vaginale
- **Kyste** le plus souvent « fonctionnel » qui disparaît souvent spontanément ou « organique »
- **Cancer de l'ovaire** : femme > 50 ans, syndrome sein/ovaires (BRCA), nullipare ou avec une 1^{ère} grossesse tardive
 - Très mauvais pronostic car de **découverte tardive** = longtemps asymptomatique : ascite (↑ volume abdo), AEG, carcinose péritonéale
 - Marqueur CA 125

Kystes ovariens :

- La pathologie annexielle constitue l'un des motifs les plus fréquents de consultation gynécologique
- Les kystes ovariens peuvent être :
 - **Fonctionnels** : dus à des cycles dys-ovulatoires (cycles irréguliers, début de la vie génitale, jeune fille) → disparaît spontanément ou sous pilule OP pour blocage de l'ovulation (essai 3 mois) contrôle échographique à 3 mois (disparition)
 - **Organiques** : bénins ou malins ? Coelioscopie pour cytologie du péritoine : cancer ovaire ou tumeur bénigne ?

La torsion :

- Elle survient surtout pour les kystes lourds
- Le tableau clinique est caractéristique : il s'agit d'un « coup de tonnerre dans un ciel serein »
- La douleur abdomino-pelvienne débute brutalement d'une seconde à l'autre et ne cède pas
- Elle est associée à des vomissements et nausées
- L'examen retrouve un tableau de défense abdominopelvienne généralisée
- L'examen gynécologique note un cul de sac extrêmement douloureux (TV)

CANCER DU SEIN

- 1/10 femme, adénocarcinome canalaire infiltrant (80%) +++
- Cancer oestrogéno-dépendant (hyper-oestrogénie)

- **FDR** : puberté précoce, ménopause tardive, pauciparité, 1^{ère} grossesse tardive, pas d'allaitement maternel, ATCD familiaux/personnels de cancer du sein (mutation BRCA : 5 à 10%), tabac, alcool, obésité
- **Palpation d'une masse, aspect peau d'orange possible, rétraction cutanée possible, ADP axillaire, sus claviculaire**
- Mammographie, échographie mammaire +/- IRM mammaire
- Classification radiologique ACR (1,2,3) = abstention ou surveillance radio 3 à 6 mois, ACR (4,5) = biopsies

Dépistage :

- Dépistage organisé de masse de 50 à 74 ans
- Mammographie tous les 2 ans
- Dépistage individuel en fonction des FDR
- Facteurs pronostics : **Tumeurs, Nodules, Métastases**
- Bilan extension : scanner TAP (thoraco-abdomino-pelvien), cerveau, scintigraphie osseuse
- Marqueur : CA 15.3

COL DE L'UTERUS

Dysplasie du col = lésion pré-cancéreuse

- Femme jeune, infection à HPV
- Asymptomatique
- Diagnostic par le frottis de dépistage
- **Modalités de dépistage selon l'âge des femmes :**
 - Femmes entre 25 et 29 ans, le test de dépistage est réalisé par examen cytologique ou examen des cellules prélevées lors du frottis (les deux premiers tests réalisés à **1 an d'intervalle**, puis, si les résultats sont normaux, **un frottis à 3 ans**)
 - Femmes de 30 ans à 65 ans, le test HPV-HR (détection des virus HPV à Haut Risque), plus efficace pour ces femmes, remplace l'examen cytologique du frottis, le test HPV-HR est réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat est normal. Un nouveau test est **refait tous les 5 ans**, jusqu'à l'âge de 65 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.
- À la différence de l'examen cytologique qui s'intéresse à l'aspect des cellules, le test HPV-HR cherche la présence du virus HPV à haut risque chez les femmes. Ces tests sont réalisés sur un prélèvement de cellules au niveau du col de l'utérus, appelé prélèvement ou "frottis" cervico-utérin.
- Si anomalies : colposcopie + biopsies : lésion intra-épithéliale de bas ou haut grade ou CIS (cancer in situ)
- Conisation (exérèse col utérus)
- Prévention : **vaccination filles et garçons (Gardasil 9)**

Cancer du col de l'utérus

- Femme entre 40 et 50 ans
- Multipare, multi-partenaires, tabac+++
- Infection à HPV
- Carcinome épidermoïde (85% des cas)
- Signe d'appel = métrorragies lors des rapports sexuels
- TV et examen au spéculum
- Biopsies et bilan extension

CANCER DE L'ENDOMETRE

- Femme ménopausée (50 à 60 ans) avec FDR : hyperoestrogénie (QS cancer du sein), ATCD personnels/familiaux de cancer sein ou endomètre
- Diabète, obésité
- Adénocarcinome +++
- Signe d'appel : **métrorragies post-ménopausiques +++**
- Toucher pelvien, FCV (extension au col), échographie pelvienne
- Hystéroscopie avec curetage biopsique

SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES (SOPK)

Indices cliniques/échographiques du syndrome des ovaires polykystiques (> 2 sur 3 critères) :

- ☐ Signes d'hyper-androgénie clinique (hirsutisme) ou biologique (testostérone ↑)
- ☐ Oligo-aménorrhée ou oligo-anovulation (< 8 cycles/an)
- ☐ Echographie pelvienne : hypertrophie ovarienne avec > 12 follicules/ovaire
- ☐ Mastodynie
- ☐ +/- Syndrome métabolique associé (HTA, obésité, dyslipidémie, diabète)

PRE MENOPAUSE

- Péri ménopause = Pré ménopause
- **Perturbations hormonales** = follicules en fin de vie = arrêt de la sécrétion des OP
- **Perturbations des cycles menstruels** : irréguliers, méno/métrorragies
- **Syndrôme prémenstruel** : prise de poids, mastodynie (douleur seins), troubles de l'humeur
- Troubles du sommeil, de la libido, troubles urinaires
- Attention aux métrorragies en péri ménopause = recherche de cancer de l'endomètre
- Dosage de la FSH qui est, si doute sur une ménopause précoce (signe le plus précoce)
- Age de survenu de la ménopause **entre 45 et 55 ans**

MENOPAUSE

- Aménorrhée secondaire définitive > 12 mois et syndrome climatérique = bouffées de chaleur + troubles de l'humeur + prise de poids confirmé par une augmentation de la FSH
- Conséquences = ↑ des risques CV, ostéoporose, incontinence urinaire, sécheresse vaginale, prolapsus génitaux (troubles de la statique pelvienne) ...
- **THS (traitement hormonal substitutif)** a un bénéfice sur les signes climatériques et prévention ostéoporose mais **ATTENTION AUX COMPLICATIONS** : CV, cancer sein, utérus... (Bénéfice / Risques)

OSTÉOPOROSE

- L'ostéoporose est une maladie du squelette, caractérisée par une **↓ de la masse osseuse et une détérioration de la structure interne du tissu osseux**
- Elle rend les os plus fragiles et accroît donc considérablement le risque de fractures
- L'os est en permanence soumis à un processus de renouvellement et de réparation : le **remodelage osseux**. L'objet de ce processus, essentiel à la solidité de l'os, est de retirer l'os ancien et endommagé, pour le remplacer par un nouvel os sain
- L'ostéoporose correspond à **une accélération pathologique du remodelage osseux**
- Elle conduit à une perte excessive de la masse osseuse et de son architecture
- Elle aboutit à une **↓ de la résistance osseuse**, et donc à une **↑ du risque de fracture**

Primaire : forme la plus fréquente. La principale d'entre elle est l'**ostéoporose liée à l'âge**. Celle-ci est **2 à 3 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes en raison de la ménopause**. Les œstrogènes contrôlent en effet le remodelage osseux : ils freinent la dégradation du tissu osseux et favorisent la formation d'os jeune. Or, au moment de la ménopause, un **déficit en œstrogènes** s'installe : avec lui, la perte osseuse va s'accroître et le risque d'ostéoporose s'élever. Les hommes ne sont pas pour autant épargnés. De rares cas d'ostéoporose primaires d'origine génétique

Les formes secondaires d'ostéoporose surviennent à la suite de maladies ou de traitement :

- Les maladies : polyarthrite rhumatoïde, thyroïde, MCI, maladies chroniques d'origine rénale, hépatique....
- Traitements : corticothérapie, certaines chimiothérapies
- Chez l'homme : alcool, tabac
- Fracture sans traumatisme important, touchant par exemple le poignet, l'humérus, la hanche ou le sacrum, doit faire suspecter une ostéoporose.
- Il en est de même pour une perte de taille, qui peut être due à des fractures vertébrales
- Douleurs dorso-lombaires (vertèbres).
- Densitométrie osseuse (DMO). Elle permet d'obtenir un score qui sera comparé à une valeur de référence chez l'adulte jeune : plus la DMO est faible, plus le risque de fractures est élevé.

Traitement :

- Exercice physique : freiner la perte de densité osseuses, entretenir la musculature et l'équilibre (personnes âgées).
- Supplémentation en calcium associée à la vitamine D (pas suffisant contre une ostéoporose avérée)
- Chez les femmes récemment ménopausées, la question du traitement hormonal de la ménopause (THS) peut se poser
- Biphosphonates

ENDOMETRIOSE

- **Pénétration de foyers d'endomètre à l'intérieur du myomètre avec possible localisations ectopiques**
- **Douleurs abdomino-pelviennes** rythmées par les cycles menstruels = dysménorrhée = règles très douloureuses résistantes aux antalgiques et AINS
- Dyspareunie (douleurs lors des rapports sexuels)
- Echographie abdomino-pelvienne

Aménorrhée primaire	Aménorrhée secondaire
- Absence de ménarche (pas de 1ère règles) chez la jeune fille > 16 ans - Taille, poids, courbe de croissance, examen clinique - BHCG, échographie pelvienne (ovaires, utérus), courbe de température (ovulation), dosages hormonaux, caryotype, IRM hypophyse, âge osseux	- Absence de règles > 3 mois chez une femme antérieurement réglée - 1^{ère} cause = grossesse+++ / BHCG - Courbe de température - Dosages hormonaux - Echographie pelvienne (utérus, ovaires) - IRM hypophyse

CONTRACEPTION

CONTRACEPTION : RÔLE DU PHARMACIEN CLINICIEN

- Connaître les différents types de contraceptions existantes
- D'accompagner les patientes dans le choix de leur contraception
- Délivrer une contraception et s'assurer de la bonne compréhension des modalités de prise
- Connaître les contextes de contre-indication
- Connaître la conduite à tenir lors d'une interruption de contraception (oubli)
- Délivrer une contraception d'urgence

POURQUOI UN ACCOMPAGNEMENT DES PATIENT(ES) SOUS CONTRACEPTION ?

- Le choix de sa contraception reste encore un problème
- Beaucoup de français(es) se contentent de la contraception prescrite par leurs praticiens
- Sauf cas particulier, la contraception est une méthode choisie par ceux et celles qui l'utilisent
- Le choix d'une contraception est multifactoriel

LES OBJECTIFS DE LA CONTRACEPTION

Les méthodes de contraception permettent d'empêcher la rencontre d'un spermatozoïde et de l'ovule (fécondation) afin de :

- **Ne pas s'exposer à une grossesse non prévue**
- **Avoir le choix** du moment pour concevoir un enfant
- Avoir le choix de ne pas avoir d'enfant
- Mieux vivre sa sexualité
- Avoir la possibilité de choisir si dans son cycle présence de « règles » ou pas
- Ne plus avoir de symptômes désagréables liés au cycle hormonal (boutons sur le visage, règles douloureuses et/ou abondantes, maux de tête...)
- **CHOISIR SA CONTRACEPTION** : découvrez tous les modes de contraception et trouvez celui qui vous convient le plus.

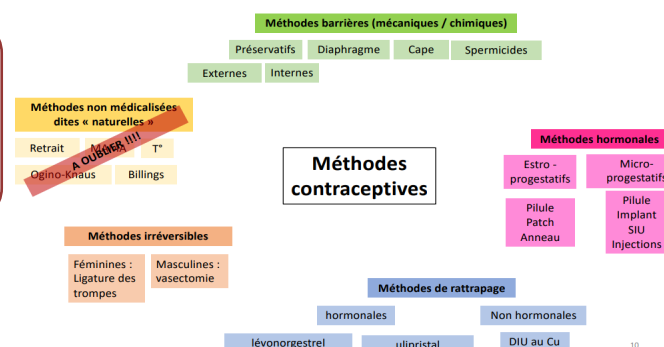
CONSTAT DES PRATIQUES CONTRACEPTIVES EN FRANCE

- Malgré une **prévalence contraceptive élevée** et une **forte médicalisation** du recours à la contraception
- Il subsiste un **nombre important d'échecs** à la contraception :
 - **1 grossesse sur 3** est déclarée « non prévue »
 - 1/3 des grossesses non prévues sont dues à l'absence de contraception
 - **2/3 surviennent sous contraception** régulière, rôle important dans l'accompagnement
- Il n'y a **pas de méthode contraceptive parfaite** : tout dépend de l'adhérence et de l'acceptabilité

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Choix de la méthode contraceptive : 5 critères

- 1) Efficacité
- 2) Acceptabilité
- 3) Innocuité (effets indésirables) : tolérance
- 4) Réversibilité
- 5) Coût



EFFICACITE DES METHODES CONTRACEPTIVES

- L'efficacité des méthodes contraceptives peut être moindre en pratique qu'en théorie
- L'**efficacité théorique** correspond à l'efficacité observée lorsque la méthode contraceptive est utilisée parfaitement, sans interaction avec d'autres médicaments ni problème d'utilisation
- L'**efficacité pratique** se mesure dans l'utilisation courante de la méthode contraceptive avec les erreurs d'utilisation, les oublis, les interactions...

Indice de Pearl :

- L'**efficacité d'une méthode contraceptive se mesure par l'indice de Pearl**, indice théorique égal au nombre de grossesses non prévues, pour 100 femmes sur une année d'utilisation de la méthode
- À titre d'exemple, indice de Pearl = 2 → cela signifie que 2 femmes sur 100 utilisant la méthode contraceptive analysée pendant un an ont eu une grossesse non désirée
- Une méthode contraceptive est jugée efficace en dessous de 5 %
- **Plus l'IP est proche de « 0 », plus la méthode contraceptive est efficace**

OPTIMISATION DU TRAITEMENT

METHODES HORMONALES

Voie orale pour la pilule, voie transdermique pour le patch et voie vaginale pour l'anneau

Pilules « combinées » ou oestroprogestatives :

- Administration cyclique en général de **21 jours consécutifs/28** d'une **association d'un estrogène à un progestatif** (attention aux placebos)
- suivi d'un arrêt de **7j** ou **7 placebos**
- Les pilules se différencient en fonction :
 - Du **type et de la dose d'estrogène**
 - De la **génération du progestatif**
 - Du **nombre de séquences** de dosages au cours d'un cycle
- Minidosées** : 15 à 40 µg d'éthinylestradiol par comprimé
- Normodosées** : 50 µg d'éthinylestradiol par comprimé
- Efficacité par le jeu des **3 verrous** : **ovarien / endométrial / cervical**
 - Blocage ovulation
 - Atrophie de l'endomètre
 - Hostilité de la glaire cervicale aux spermatozoïdes

1ère, 2e, 3e GENERATION OU GENERATION « AUTRES »

- Les différentes générations de pilule font référence aux évolutions successives de la composition des contraceptifs oraux : c'est le **progestatif contenu dans la pilule qui définit la génération**
- Cette classification ne préjuge en rien des avantages ou des inconvénients d'une « génération » par rapport à une autre
- Les **3ères générations utilisent le même estrogène, l'éthinylestradiol (EE) à des doses variées associé à un progestatif norstéroïdien**
- Les **2e et 3e générations** de pilules contiennent des progestatifs qui ont une activité anti-gonadotrope plus puissante que la 1^{ère}. Ce qui a permis une **↓ des doses d'EE assurant en théorie une meilleure tolérance métabolique**, tout en conservant la **même efficacité**.
- La **dernière génération** appelée « autres » ou parfois dite « 4e génération », associe des progestatifs autres (certains ont un très faible effet androgénique donc métabolique donc elles sont plus tolérables pour certaines patientes)

MONO, BI OU TRIPHASIQUE

- Les dosages d'estrogènes et de progestatifs **peuvent varier par paliers au cours d'une même plaquette**
- But = mimer le plus possible le cycle hormonal physiologique**
- Pas de tolérance supérieure suivant le nombre croissant de séquences :
 - ☐ **Monophasique** : les comprimés de la plaquette sont tous **identiques en dosage** (Ex : Minidril®)
 - ☐ **Biphasique** : la plaquette comporte **2 paliers de dosages**, la 2e partie de la plaquette est plus dosée en EE (2 couleurs de cp en général) (Ex : Adépal®)
 - ☐ **Triphasique** : la plaquette comporte **3 paliers de dosages** correspondant à 3 doses différentes en EE (3 couleurs différentes en général) (Ex : Trinordiol®)
 - ☐ **Multiphasique** : la plaquette comporte **plusieurs compositions en principe actif et paliers de dosages** (Ex : Qlaira®)

L'examen gynécologique n'est pas une obligation ! Pour plusieurs raisons :

- De nombreuses jeunes filles prennent une pilule non dans un but contraceptif mais pour leur permettre de régulariser leurs cycles et de diminuer (ou faire disparaître) leurs douleurs de règles
- L'examen gynécologique n'apporte aucune information médicale sur la prescription d'une pilule (ou d'un autre moyen de contraception hormonale **en dehors des DIU**)
- Il n'y a pas d'âge pour le faire réaliser : en général, il est effectué chez des femmes ayant déjà eu des rapports sexuels : l'âge fixé par les recommandations pour effectuer le premier frottis est de 25 ans pour toute femme ayant eu des rapports sexuels. Puis 1 an après le premier, et tous les 3 ans.
- Les recommandations actuelles en matière de prescription de contraceptifs, ne mentionnent pas l'examen gynécologique comme nécessaire.**

Les paramètres à surveiller lors de la prise d'une pilule :

- Evaluation du risque d'accidents thromboemboliques** veineux et artériel
- Tabagisme** et son évolution (nb de cigarettes consommées/j)
- Examen clinique** (pression artérielle, examen cardio-pulmonaire, inspection des membres inférieurs, palpation des seins...)
- Examen gynécologique (toucher vaginal, frottis...) **pas obligatoire**
- Evolution du mode de vie** (changement de vie affective)
- Evolution de la sexualité** (nb de partenaires)
- Bilan biologique** : cholestérol total, triglycérides, glycémie à jeun, bilan thrombophilie si contexte familial de pathologie thromboembolique

Effets indésirables des oestroprogestatifs :

EI (variables en intensité et en fréquence) d'une femme à une autre	Contre-indications
- Mastodynies (douleurs dans les seins) - Troubles du cycle : dysménorrhée, aménorrhée, méno-métrorragies... - Spotting (métrorragies minimes) - Douleurs abdominales Prise de poids surtout avec la 1^{ère} génération qui n'est plus sur le marché - Céphalées - Nausées... - Période d'adaptation sur les 3ers cycles (pas seulement sur le 1^{er}) - La tolérance s'apprécie au 4e cycle	3ères semaines du post-partum - ATCD ou accident thrombo-embolique - HTA non contrôlée - Diabète avec complication vasculaire - Tabagisme chez la femme de plus de 35 ans - Migraines avec aura - Tumeurs estrogéno-dépendantes - Tumeurs hépatiques - Immobilisation prolongée : port d'un plâtre ou intervention chirurgicale nécessitant alitement prolongé

FACTEURS DE RISQUE THROMBOEMBOLIQUES ARTERIELS ET VEINEUX

- Les contraceptifs oraux de **3e et 4e génération** exposent les femmes à un **surrisque d'événements thromboemboliques veineux** par rapport aux contraceptifs oraux de 1re et 2e génération (*scandale*)
- Aucune étude n'a démontré que les contraceptifs de 3^{ème} génération apportaient un bénéfice supplémentaire par rapport aux 1^{ère} et 2^{ème} génération sur les effets indésirables
- Compte tenu des données actuelles, il convient de **préférer les contraceptifs de 2e génération lors d'une primo-prescription**.
- Les autres oestroprogestatifs (dont anneaux et patchs) seront réservés aux femmes pour lesquelles les contraceptifs de 2e génération ne conviennent pas.
- Cependant, le surrisque thromboembolique veineux ne justifie pas l'arrêt brutal d'un contraceptif de 3e génération jusque-là bien supportée. Mais il devra faire l'objet d'une surveillance et d'une réévaluation constante.
- Le risque cardiovasculaire ↑↑ +++ en cas d'association à d'autres facteurs de risques :
 - Tabagisme : l'arrêt du tabac doit être préconisé et accompagné**
 - Anomalies de la coagulation, d'origine génétique ou non**
 - Age : rapport bénéfice/risque devra être réévalué individuellement et annuellement à partir de 35 ans**

SIGNES EVOCATEURS D'UNE THROMBOSE

- Œdème unilatéral de la cuisse, jambe ou mollet
- Douleur unilatérale avec ou sans œdème, notamment d'un des 2 mollets
- Essoufflement soudain, douleur thoracique, crachat sanglant
- Déformation de la bouche, faiblesse d'un côté, troubles de la parole
- Douleur inhabituelle dans la poitrine à type de pesanteur ou de serrement au niveau du sternum pouvant irradier dans le bras gauche ou la mâchoire
- Consultation médicale urgente

ASSOCIATION TABAC ET CONTRACEPTION : IL FAUT CHOISIR !

- La consommation de tabac est très fortement déconseillée** avec la prise d'un contraceptif hormonal estroprogestatif
- Le risque de thrombose chez une femme fumeuse prenant une pilule estroprogestative est augmenté : risque x 50**
- La HAS (2015) ne recommande pas la prescription de pilules estroprogestatives aux femmes fumeuses de plus de 35 ans et recommande un suivi plus attentif pour celles âgées de moins de 35 ans

Quand débiter sa primo-contraception ?

- En général, **le 1^{er} jour du cycle naturel** de la femme (1^{er} jour des règles) :
 - Permet d'éliminer le risque de grossesse sous-jacent
 - Permet une **contraception immédiate**
- Il existe une autre méthode pour ne pas pénaliser les femmes qui voudraient commencer une contraception en dehors de leur 1^{er} jour du cycle : « **Quick start** »

Méthode du « Quick Start »

- Cette méthode doit être associée à :
 - Un test de grossesse** pour vérifier l'absence de grossesse en cours, avant de commencer la contraception (mais attention si test urinaire ne reflète que l'état physiologique actuel)
 - L'utilisation du préservatif pendant 7 jours complets : temps que met la contraception hormonale pour être efficace**, lorsqu'elle est commencée en dehors du 1^{er} jour du cycle
- Le but de cette méthode est de faciliter le démarrage d'une contraception sans délai
- Cette méthode peut d'ailleurs s'appliquer aux autres méthodes de contraception autre que par voie orale

QUAND DEBUTER SA CONTRACEPTION QUAND ELLE EST EN RELAIS D'UNE AUTRE METHODE CONTRACEPTIVE ?

Il peut être également décidé avec le prescripteur, d'arrêter la contraception précédente prématurément et de débiter la nouvelle avec la méthode du « Quick Start » Importance de l'accompagnement du pharmacien.

Pilules micro-progestatives :

- Les pilules micro-progestatives **ne contiennent pas d'estrogène**. Composées de **doses faibles de progestatifs de synthèse** (désogestrel ou lévonorgestrel).
- La prise de ce type de contraception consiste en 1 cp chaque jour **sans interruption**.
- Les progestatifs seuls n'entraînent pas de surrisque thromboembolique veineux ou artériel**.
- Particulièrement indiquées pour la contraception en post-partum (allaitante) et pour celles dont les estrogènes sont contre-indiqués (métabolique et vasculaire).

Contre-indications et effets indésirables des pilules microprogestatives :

- Contre-indications :**
 - Accident thromboembolique évolutif de moins de 6 mois
 - Hépatopathie sévère
 - Tumeurs sensibles aux progestatifs : cancer du sein et de l'endomètre
 - Hémorragie génitale inexpliquée
- Effets indésirables fréquents :**
 - Irrégularités du cycle** : aménorrhée le plus souvent = *absence de règles*
 - Saignements inter-ménstruels *nécessitent parfois un changement de méthode*, spotting
 - Mastodynies

CONDUITE A TENIR EN CAS DE SYNDROME DE GASTRO-ENTERITE (VOMISSEMENTS/DIARRHEES) :

- Les vomissements qui surviennent **dans les 3 heures** qui suivent la prise d'une contraception orale peuvent être à l'origine d'une **↓ de l'efficacité contraceptive** par une absorption incomplète du contraceptif
- De même, les **diarrhées importantes** peuvent favoriser une **élimination plus rapide** du contraceptif ↓ son efficacité

Relais entre contraceptions	Quand ?	Contraception barrière de 7 jours recommandée ?
Méthode combinée vers pilule combinée ou anneau	Le jour suivant l'ISH habituel	NON
Méthode combinée vers patch	Le 1 ^{er} jour de l'hémorragie de privation Après le 1 ^{er} jour de l'hémorragie de privation	NON OUI
Méthode combinée vers méthode progestative	Le lendemain de la prise du dernier comprimé actif, du retrait de l'anneau ou du patch (pas d'ISH)	NON
Méthode progestative vers méthode combinée	A n'importe quel moment	OUI
Méthode progestative vers autre méthode progestative	A n'importe quel moment	OUI

Méthode combinée : pilule oestroprogestative, patch ou anneau

Méthode progestative : pilule microprogestative, DIU hormonal, implant ou progestatifs injectables

- Dans ces 2 cas reprendre un comprimé (identique au précédent si la pilule comporte plusieurs dosages)
- **Pour ne pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés de la plaquette en cours, prendre le comprimé de rattrapage sur une autre plaquette (elle servira de « secours »)**
- **OUBLI DE PILULE = cause majeure de grossesse non désirée**

Circonstances d'échecs pour la contraception hormonale orale

Sensibiliser les patientes à la contrainte de prise qui est garante de l'efficacité de la méthode

Questions à poser en cas d'oubli de pilule :

- Quelle contraception prenez-vous actuellement ?
- Où en êtes-vous dans votre plaquette ? 1^{ère}, 2^{ème}, ou 3^{ème} semaine
- Combien de temps s'est écoulé depuis la prise de votre dernier comprimé ?
- De quand date le dernier rapport sexuel non protégé ?
- Combien avez-vous oublié de comprimé sur votre plaquette ?

Gestion de l'OUBLI, conduite à tenir :

- Si oubli de **moins de 12h pour EP et P** (sauf lévonorgestrel Microval® : délai +/- 3h)
 - Reprise du comprimé oublié aussitôt constaté
 - **L'efficacité contraceptive est garantie**, poursuivre la prise de la contraception normalement jusqu'à la fin de la plaquette
- Si oubli de **plus de 12h pour EP et P** (sauf lévonorgestrel Microval® 3h)
 - Prise du comprimé oublié aussitôt constaté
 - **L'efficacité contraceptive n'est plus garantie**
 - Utiliser une méthode contraceptive additionnelle type barrière (préservatifs) pendant 7j suivant l'oubli pour assurer la reprise de l'efficacité contraceptive
 - Utiliser une **contraception de rattrapage (d'urgence)** s'il y a eu des rapports sexuels non protégés dans les 5j qui ont précédés l'oubli (ovulation possible)
 - Si l'oubli concerne 1 des 7 derniers comprimés de la plaquette, enchaîner la plaquette suivante sans marquer d'arrêt *ou en ne prenant pas les comprimés placebo*

Quelques rappels :

- Durée de vie d'un ovule **24 à 48 heures**
- Durée de vie des spermatozoïdes dans le col de l'utérus **3 à 5 jours**
- Ovulation aux alentours du 14^e jour du cycle
 - La date de l'ovulation est imprévisible et elle peut théoriquement survenir à n'importe quel jour du cycle (d'une femme à l'autre et d'un cycle à l'autre) même si les cycles sont réguliers
 - Par ex : possibilité d'ovuler très tôt dans le cycle même lorsque les règles ne sont pas terminées
- **IL N'Y A PAS DE PERIODE SANS RISQUE !!**

Retard de reprise d'une nouvelle plaquette = OUBLI !!!

- Les retards de reprise de nouvelle plaquette des pilules oestroprogestatives après un arrêt de 7j sont à considérer comme un oubli de prise
- L'efficacité contraceptive peut être ↓ du fait d'un intervalle de temps ↑ (plus de 7j) entre le dernier comprimé pris de la plaquette en cours et le premier comprimé de la plaquette suivante
- Mais attention, le décalage de prise modifiera le jour de la semaine du 1^{er} comprimé des plaquettes suivantes



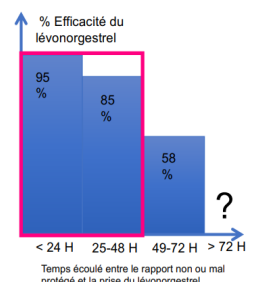
CONTRACTIONS DE RATTRAPAGE

Contracontractions dites « d'urgence » : de quoi s'agit-il ?

- Méthode contraceptive de rattrapage pour prévenir la survenue d'une grossesse non prévue après un **rapport sexuel survenu sans contraception efficace, doivent rester exceptionnelles**
- Causes :
 - Une rupture du préservatif
 - Une absence de contraception régulière
 - Un « oubli de pilule »
 - Des vomissements et diarrhées tout de suite après la prise de sa pilule
 - Un décollement d'un patch contraceptif
 - Une expulsion d'un anneau vaginal
 - Ou autres accidents de méthode contraceptive

Efficacité du lévonorgestrel :

- La prise du lévonorgestrel est d'autant plus efficace qu'il est utilisé **précocement** après le rapport non ou mal protégé *en l'absence de contraception régulière*.
- Pour une **efficacité optimale**, il est conseillé d'avoir recours à une contraception d'urgence **dans les 12h** qui suivent le rapport non ou mal protégé (*maximisation efficacité*). **En pratique, il est utilisable jusqu'à 72h après le rapport.**
- Elle reste **moins « efficace » qu'une méthode contraceptive régulière** notamment en raison du risque d'échec plus élevé : c'est pourquoi sa prise doit rester exceptionnelle.
- Le lévonorgestrel **peut être pris plusieurs fois dans un même cycle sans danger** car il n'est actif que sur le rapport non ou mal protégé qui vient d'avoir lieu et non sur les suivants...
- **Le but de la contraception de rattrapage est d'éviter la survenue d'une grossesse non désirée.**
- Le piège à éviter est d'effrayer les patientes sur les complications de la contraception d'urgence alors que le seul risque réel est celui de la grossesse non désirée qui pourra aboutir sur une IVG.
- En cas de prise répétée, il est préférable de recourir à une méthode contraceptive régulière autre qui a l'avantage de présenter moins de possibilité d'échec en termes de survenue de grossesse non désirée.



Cas de l'ulipristal :

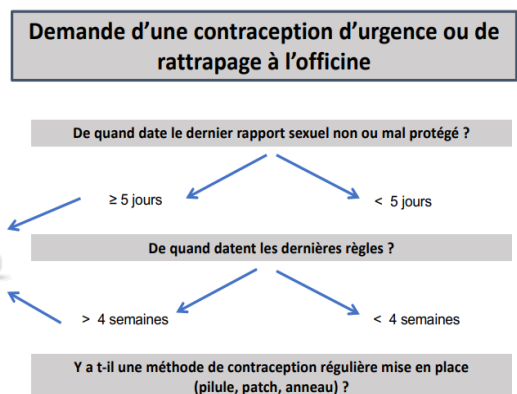
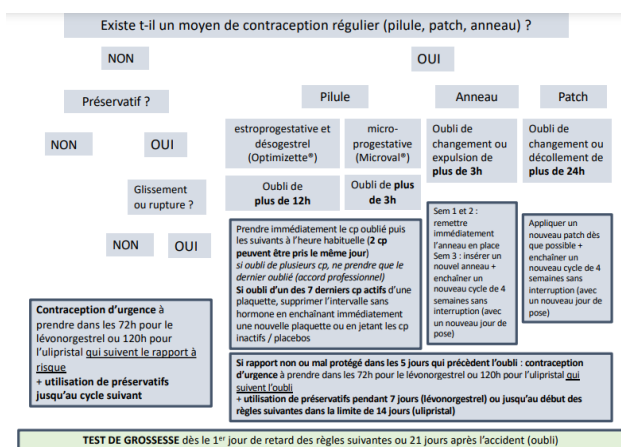
- Mode d'action : acétate d'ulipristal se fixe sur les récepteurs de la progestérone avec une forte affinité (*compétition*)
- **Donc interaction avec tout traitement progestatif** : risque de ↓ d'efficacité (**contraceptifs estroprogestatifs et microprogestatifs**) pendant au moins 12j (thésaurus des interactions médicamenteuses ANSM, Octobre 2020) *Utilisation jusqu'à 5 jours après oubli ou rapport non-protégé*
- **D'où utilisation d'une contraception additionnelle barrière jusqu'au début des règles suivantes et dans la limite de 14 jours** (Cespharm, 2015)

Après la prise d'une contraception de rattrapage :

- **S'il n'y pas d'utilisation de méthode contraceptive régulière**, il est préférable de recourir à une **méthode contraceptive barrière, types préservatifs, jusqu'au retour des prochaines règles** pour s'assurer de l'efficacité de la prise de la contraception
- Les **effets indésirables** les plus fréquemment rapportés sont généralement **modérés et de courte durée** :
 - Spotting
 - Nausées
 - Douleurs abdominales
 - Tensions mammaires

- Des saignements peuvent survenir **après la prise du comprimé** mais ils ne doivent pas remplacer ceux du cycle habituel. S'il y a un retard de règles > 5 jours : **faire un test de grossesse**. Si le test est négatif mais qu'il persiste des signes cliniques évocateurs d'une éventuelle grossesse : refaire un test de grossesse 7 jours plus tard et consulter.
- Comme tous les contraceptifs oraux, s'il y a des épisodes de vomissements ou des diarrhées importantes qui surviennent **dans les 3h qui suivent la prise du comprimé, l'efficacité de la contraception peut être ↓** : reprendre un comprimé immédiatement

Quelle est la démarche à suivre lors de la demande d'une contraception d'urgence ?



Cas particulier : délivrance aux mineures d'une contraception de rattrapage

- À l'heure actuelle, peut être délivré **gratuitement et de manière anonyme** aux jeunes filles mineures, sans prescription médicale, 3 médicaments de contraception d'urgence : **Norlevo®, Lévonorgestrel Biogaran®, EllaOne®** Pris en charge à 100% par la sécu et on ne doit pas demander identité dès l'instant qu'on nous dit « je suis mineure »
- Pour assurer la gratuité, il doit être appliqué la dispense d'avance des frais sur le prix total du médicament (facturation spécifique)
- Lors de la délivrance d'un médicament de contraception d'urgence à une jeune fille mineure, le **pharmacien a un rôle d'information et d'accompagnement essentiel**
- En complément, des informations sur l'existence des centres de planification familiale, des mesures préventives contre les IST, le pharmacien **doit remettre** à la jeune fille mineure le dépliant « La contraception d'urgence »

CAS DES SIU ET DIU

- **Système intra-utérin (SIU)** : libère un progestatif (méthode hormonale)
 - Réservoir qui libère du lévonorgestrel
 - Efficacité 5 ans
- **Dispositif intra-utérin (DIU)** est constitué de Cu : cytotoxique pour les gamètes = *méthode non-hormonale*
 - Fil de Cu surface de 200 à 380 mm³
 - Efficacité 5 à 10 ans

Contre-indications et effets indésirables (SIU et DIU)

- **Contre-indications** :
 - Malformation utérine
 - Contexte septique pelvien en cours
 - Grossesse en cours
 - Saignement vaginal inexpliqué
 - ATCD de grossesse extra-utérine
 - + celles du lévonorgestrel pour les SIU
- **Effets indésirables liés surtout à la pose** :
 - Insertion douloureuse, avec contractions utérines et saignements minimes
 - Modification du cycle menstruel : ménorragies, saignements irréguliers
 - Spotting
 - Oligoménorrhée ou aménorrhée le plus souvent pour les SIU
 - Saignements plus abondants par les DIU

Suivi des SIU et DIU :

- Une consultation de suivi est prévue 1 à 3 mois après la pose puis **1 fois/an**
- En cas de douleurs pelviennes soudaines, de fièvre inexpliquée ou de saignements inexpliqués : consultation médicale en urgence +++
- **Les anti-inflammatoires peuvent être utilisés** concomitamment avec un DIU. Ils **ne modifient pas l'efficacité contraceptive du DIU**.

- **Dissiper mythes** : pas abortif / ne rend pas stérile / ne se sauve pas de son emplacement / ne gêne pas le partenaire lors des rapports sexuels.

QUI AVORTE AUJOURD'HUI ?

- Toutes les femmes en âge de procréer.
- L'IVG concerne toutes les classes d'âge, tous les milieux sociaux, culturels et éducatifs.
- **1/3 des femmes auront recours à l'IVG dans leur vie.**
- **3 IVG/4 sont pratiquées chez des femmes sous contraception régulière** et qui ont rencontré un problème de gestion de cette contraception.
- **Des femmes âgées de 15 à 49 ans qui n'oublient pas leur contraception, ça n'existe pas. Gérer une méthode contraceptive dans un parcours sans faute, ce n'est pas possible.**
- **Contrairement aux idées reçues, le recours à l'IVG ne concerne pas des femmes « irresponsables ».**
- **Quelques chiffres :**
 - Depuis la légalisation de l'avortement en 1975, le chiffre des IVG en France reste stable : 200 à 220 000 / an
 - Cette stabilité s'explique par 2 phénomènes :
 - ✓ Depuis que la contraception est devenue chose courante, le nombre de grossesses non prévues ↓
 - ✓ Mais en cas de grossesse non prévue, la probabilité de recours à l'IVG est plus importante aujourd'hui qu'il y a 30 ans
- Après une IVG et selon la méthode, il faut suivre des recommandations spécifiques en fonction aussi des ATCD et de la méthode contraceptive choisie

ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

AMP : quelques chiffres

- En l'absence de toute anomalie de procréation, la probabilité pour une femme d'être enceinte naturellement lors d'un cycle est de :
 - 25 % à 25 ans
 - 12 % à 35 ans
 - 6 % à 40 ans

ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION (AMP)

- Procédés de manipulation d'un ovule et/ou d'un spermatozoïde pour procéder à une fécondation dans le but de **remédier aux difficultés liées à l'infertilité d'un couple ou d'éviter de transmettre une maladie grave à l'enfant à venir ou l'un des membres du couple** (maladie génétique ou infectieuse)
- Différentes techniques existent suivant si la manipulation des gamètes (ovule ou spermatozoïde) :
 - **Insémination artificielle** Un couple est considéré infertile en l'absence de grossesse après 1 an de rapports sexuels réguliers et non protégés (OMS). Cette durée d'infécondité est réduite à 6 mois quand l'âge de la femme est > 35 ans
 - **Fécondation in vitro**
 - **ICSI Intra Cytoplasmic Sperm Injection** Causes et infertilités

 - Facteurs environnementaux : perturbateurs endocriniens (phtalates, bisphénol A, parabènes...)
 - Comportements : tabac, alcool, caféine, stress, sport intense, consommations drogues...
 - Intrinsèques : âge, poids extrêmes (maigre/obésité)
 - ATCD : femme : âge des 1ères règles, durée(s) du cycle, grossesses et gestes antérieurs (IVG, FC, GEU ...), pathologies chroniques, chirurgie digestive et/ou pelvienne/ homme : traumatisme testiculaire, troubles de la miction, chirurgie
- Nécessite une prise en charge spécialisée

INFERTILITES : PRINCIPALES CAUSES

Féminines	Masculines
• Insuffisance ovarienne prématurée • Syndrome des ovaires polykystiques • Endométriose • Sténose tubaire uni ou bilatérale • Insuffisance gonadotrope • Causes utérines (polypes/fibromes)	• Insuffisance testiculaire (azoospermie ou teratospermie) • Insuffisance gonadotrope <i>parfois problématiques mixtes</i>

PRISE EN CHARGE DU COUPLE

- **Equipe spécialisée** : médecins/biologistes/psychologues/pharmaciens
- Compréhension des procédures, des effets indésirables et des taux de réussite
- Discussion en équipe du choix de la technique et des protocoles suivant cause(s) d'infertilité et traitements antérieurs
- Interrogatoire (*ATCD et pratique sexuelle*) et examen clinique

Examens chez la femme

- Bilan de la réserve ovarienne
- Echographie pelvienne
- Hystérosalpingographie : *observer la perméabilité tubaire*
- Hystéroscopie : *pour voir le contenu utérin*

Examens chez l'homme

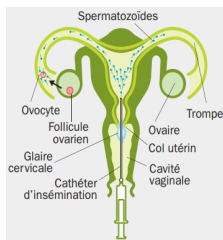
- Spermogramme/spermocytogramme
- Spermoculture
- Test de migration survie : *problème de mobilité recherché*

AMP : LES DIFFERENTES TECHNIQUES

- En fonction du bilan d'infertilité du couple et des ATCD, les équipes spécialisées décident de la stratégie et de **la technique d'AMP la plus adaptée au couple**
- Les inductions simples d'ovulation avec rapports sexuels programmés font partie des techniques pour palier l'infertilité du couple mais ne rentrent pas dans le cadre de l'AMP (*traitement qui induit une ovulation et après rapport tous les jours*)
- Les techniques d'AMP en fonction des causes d'infertilité identifiées

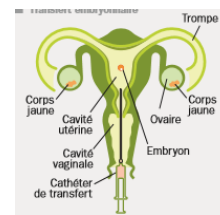
INSEMINATION ARTIFICIELLE INTRA-UTERINE

- Consiste à déposer au niveau de la cavité utérine une préparation de spermatozoïdes pour favoriser la rencontre des gamètes
- Nécessite une stimulation ovarienne préalable
- Fécondation « naturelle » in vivo



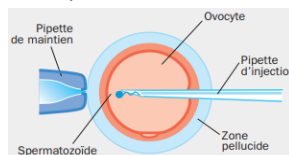
FECONDEATION IN VITRO (FIV)

- Consiste en une stimulation et ponction folliculaire
- Préparation des gamètes jusqu'en mise en fécondation in vitro
- Développement des premiers stades de l'embryon
- Transfert embryonnaire dans la cavité utérine



FIV avec ICSI

FIV avec micromanipulation : étapes identiques à la FIV classique mais 1 seul spermatozoïde sélectionné et injecté dans le cytoplasme de l'ovocyte



PRINCIPE DES PROTOCOLES D'AMP

- 1) Désensibilisation hypophysaire
 - 2) Stimulation de la croissance folliculaire
 - 3) Déclenchement de l'ovulation
 - 4) Soutien de la phase lutéale
- Médicaments différents en fonction du protocole utilisé

Accompagnement du pharmacien important :

- **Délivrance des médicaments :**
 - Temporalité d'utilisation suivant les protocoles
 - Manipulation : reconstitution ou injection
- **Disponibilité et Empathie :**
 - Choc de l'annonce d'une infertilité
 - Sentiment de responsabilité et de culpabilité
 - Attente et incertitude avec angoisse du temps qui passe
 - Découragement au fur et à mesure du temps
 - Altération de la vie du couple : programmation des rapports sexuels

AMP et Cadre législatif : éligibilité

- L'AMP est encadrée par les lois de bioéthique révisées régulièrement fonction des avancées scientifiques et sociétales
- Elle se pratique dans des établissements autorisés avec des praticiens compétents (cliniciens et biologistes) dans cette activité
- Dans nouvelle loi de Bioéthique (JO du 3 août 2021), 3 articles modifient le cadre législatif de l'AMP afin de permettre en plus des mesures prévues pour les couples hétérosexuels :
- Accès aux femmes célibataires et aux couples de femmes
- Accès aux origines des personnes issues de dons de gamètes et d'embryons
- Conservation de ses propres gamètes sans indication médicale pour la réalisation ultérieure d'une AMP
- Les personnes qui souhaitent bénéficier d'une AMP doivent être vivantes et en âge de procréer (45e anniversaire de la femme qui a vocation de porter l'enfant et 59 ans pour l'homme)
- En France, il est interdit d'avoir recours à une « mère porteuse » (GPA), de pratiquer la méthode ROPA (Réception d'Ovule du Partenaire) et une AMP post-mortem

Prise en charge financière

- Les tentatives (cumulables) sont prises en charge à 100 % par l'assurance maladie jusqu'au 43e anniversaire de la femme (42 ans révolus) après accord préalable à raison de :
- 6 tentatives d'IUI max pour 1 même grossesse
- 4 tentatives de FIV avec ou sans ICSI pour 1 même grossesse
- Pas d'inscription du 100 % sur la carte vitale, ni sur attestation de droits => confidentialité.

L'attestation papier de prise en charge spécifique au 100 % des bilans et traitements en AMP est valable 2 ans et doit être présentée (à titre indicatif une FIV coûte environ 4000€)

- Par arrêté du 17/04/2019, le Conseil d'Etat considère que compte tenu du large consensus existant dans la communauté scientifique et médicale, l'âge limite de procréer pour un homme peut être fixé en principe à 59 ans

AMP : le principe des protocoles

Etape 1 : Stimulation ovarienne (durée ± 14 jours)

- Désensibilisation hypophysaire
- Blocage de la sécrétion hypophysaire – ovaires mis au repos
- Eviter un pic prématuré endogène de LH et donc une ovulation spontanée
- Injection d'analogue de la GnRH (agoniste ou antagoniste)
- Stimulation de la croissance folliculaire
- Développement / croissance simultanée de plusieurs follicules ovariens (contenant ovocytes) jusqu'à maturité
- Injection quotidienne à dose adaptée de gonadotrophines (débuté un jour précis après contrôle échographique et dosages hormonaux)

Etape 2 : Déclenchement de l'ovulation

Lorsque les follicules sont à la taille adéquate (> 17mm) : administration unique d'analogue de hCG = mime le pic de LH pour obtenir des ovocytes matures fécondables 36 h après administration, il y a ovulation

Etape 3 : Soutien de la phase lutéale

But = faciliter l'implantation de l'embryon

Traitement par progestérone (par voie vaginale ou injectable) débuté après le déclenchement et poursuivi jusqu'aux 1ères semaines de grossesse

Technique d'injection

- Sites d'injection : abdomen ou haut de la cuisse
- Gonadotrophines et analogues GnRH peuvent être injectés en même temps mais sur 2 sites différents (abdomen / haut de la cuisse)
- Injections des gonadotrophines et analogues GnRH le soir entre 18h et 22h car selon monitoring de la journée : adaptation des doses le soir même!
- Pour minimiser la douleur à l'injection :
- sortir les médicaments 15-30 minutes avant injection
- Procéder à un léger massage circulaire à l'aide d'une compresse alcoolisée pour aider à la dispersion du médicament après injection

Rôle du pharmacien d'officine

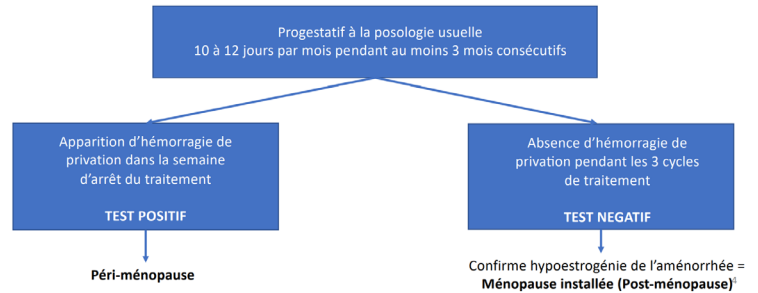
- En amont, dans l'identification et l'orientation des couples
- « En matière d'ennemi, le temps passé est l'ennemi »
- Indicateurs :
- achat d'autotests ovulation, grossesse, ménopause, infertilité masculine
- achat de compléments alimentaires / vitamines
- âge
- récurrence et fréquence des achats
- Achat d'AINS ou autre antalgique pour règles douloureuses +++
- Connaître les centres de référence d'AMP dans son environnement professionnel proche pour orienter les couples à la consultation et à trouver des éléments de réponse à leurs questions

DÉFINITION DE LA MÉNOPAUSE :

- **Ménopause** : phénomène physiologique naturel **par arrêt définitif des menstruations spontanées**
- Conséquence de l'arrêt de l'activité folliculaire : **épuisement du capital folliculaire et arrêt des sécrétions hormonales ovariennes**
- Âge médian de survenue : 50 - 52 ans

Diagnostic :

- **Aménorrhée totale depuis au moins 12 mois (diagnostic clinique rétrospectif !)**
 - Confirmée ou non par un « test à la progestérone »
 - Clinique évocatrice : liée à l'hyperoestrogénie
 - Attention à l'interprétation des « autotests » disponible en officine
- Principe : prise pendant 10 à 12 jours d'un progestatif qui entraînera des « règles » s'il persiste une sécrétion oestrogénique susceptible d'induire une prolifération de l'endomètre



Stratification : à la fin des menstruations => phase de transition entre le pré ménopause / post ménopause et toute cette période reflète le vieillissement ovarien => élévation de la FSH qui s'accroît + chute d'estradiol/progestérone en phase ménopausique

TERMINOLOGIE :

Péri-ménopause :

- Période de réduction de l'activité ovarienne
- Vers 45-50 ans
- Durée et symptômes variables
- Troubles du cycle
 - Raccourcissement = ovulation précoce secondaire à élévation FSH
 - Allongement = dysovulation ou anovulation avec insuffisance lutéale
- « **Ménopause précoce** » : **insuffisance ovarienne prématurée**
 - Toute ménopause survenant avant l'âge de 40 ans
 - Elle peut être induite (traitements, chirurgie, maladies virales...) ou spontanée (ATCD familiaux, anomalies géniques, caryotype...)
- **Ménopause tardive** : toute ménopause survenant après 55 ans

SIGNES CLINIQUES :

Péri-ménopause	Ménopause
- Bouffées vasomotrices - Crises de sueurs - Mastodynies - Sensation de gonflement - Ballonnement - Méno-métrorragies fonctionnelles - Irritabilité - Prise de poids	- Syndrome climatérique très évocateur (mais pas toujours présent) : ➢ Bouffées vasomotrices ou « bouffées de chaleurs » imprévisibles et irrépessibles survenant 3 à 20 fois/j ➢ 3 phases : 1/sentiment de malaise, 2/sensation de chaleur intense, 3/résolution : tremblements et frissons ➢ Sueurs nocturnes - Troubles génito-urinaires : sècheresse vaginale +++ (dyspareunie, modification de la libido, troubles urinaires (infections, incontinence...)) - Douleurs articulaires - Troubles de l'humeur, tendance dépressive, caractère irritable - Troubles du sommeil, fatigue, perte d'attention, perte de mémoire - Variation pondérale par redistribution des masses adipeuses en situation abdominale

Conséquences : fonctions cognitives, Alzheimer , bouffées chaleur, sueurs nocturnes, sècheresse vaginale, incontinence, infection urinaire, ostéoporose ménopause, troubles humeur, irritable, athérosclérose, coronaropathie, redistribution des graisses

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

But du traitement : pallier les symptômes climatériques, améliorer la qualité de vie, qualité du sommeil et éviter les retentissements sur sa vie

Ménopause et symptômes climatériques : avant traitement hormonal on peut monter à des pourcentages très importants suivant les plaintes recueillies et après traitement hormonal => diminution de moitié / 2 tiers certains symptômes

Ménopause et ostéoporose :

- Du fait de la carence oestrogénique, la ménopause est responsable d'une accélération de la perte osseuse
- Mesure de la densité osseuse = moyen le plus fiable pour apprécier le risque fracturaire dès installation de la ménopause
- Le seuil fracturaire se définit comme le seuil critique en dessous duquel la résistance de l'os spongieux vertébral est insuffisante pour répondre aux sollicitations mécaniques
- Chez une personne jeune => masse osseuse conséquente / résistante et au fur et à mesure de l'avancée dans l'âge et par la carence hormonal/hypoestrogénie => réduction de masse osseuse => risque fracturaire important

Ménopause et risque CV : la femme perd l'avantage qu'elle avait sur l'homme vis à vis des maladies cardiovasculaires donc beaucoup plus exposée au risque CV => **traitement par hormones on diminue la probabilité d'infarctus du myocarde et de maladies CV**

TRAITEMENTS :

• Mesures hygiéno-diététiques :

Alimentation équilibrée/variée, activité physique adaptée, limiter les sources de stress, arrêt du tabac, maîtrise du sel/l'alcool, diminuer la consommation de café et contrôler les apports sucrés/gras, supplémentation en vitamine D (effets protecteurs des risques osseux et cardiovasculaires)

• Hormonothérapie substitutive : déchaînement de foule

- Études confirmant le risque associé à certains traitements substitutifs de la ménopause (étude WHI) => sème le doute de l'utilisation de THS => risque accru de cancer du sein et AVC
- Étude parue au JAMA en 2014 : suivi de la mortalité des femmes du WHI et pas de différences de mortalité entre le groupe THS / groupe placebo
- But du traitement hormonal : traiter les symptômes fonctionnels, prévenir la déminéralisation osseuse et apparition d'ostéoporose
- Conséquences : refus des patientes de se traiter car craintes +++ vis à vis des THS

Réévaluation des études WHI par groupes d'âges : affinage des résultats

- Notion de fenêtre d'intervention thérapeutiques => risques peuvent être maîtrisés en commençant les **traitements d'hormonothérapie substitutive (THS)** dans une fenêtre particulière
- Nouvellement entrée en ménopause pour minimiser les risques cardiovasculaires
- Le THS est le seul traitement ayant démontré de façon formelle dans une étude randomisée son efficacité dans la prévention des fractures ostéoporotiques

Dans la prise en charge du risque ostéoporotique => prise en charge séquentielle :

En phase ménopausique et post ménopausique la prévention de l'ostéoporose sans fractures commence par les hormonothérapies substitutives puis d'autres classes médicamenteuses (car antécédents de fractures ou autres éléments...)

HORMONOTHÉRAPIE : QUI TRAITER ?

Points positifs :

- THS = traitement par **estrogène et progestérone** pour remplacer les 2 hormones manquantes à la femme ménopausée suite à l'arrêt de l'activité ovarienne
- Toutes les femmes présentant un syndrome climatérique dès lors impact sur qualité de vie : à démarrer rapidement après le diagnostic (notion de fenêtre d'intervention thérapeutique)
- Femmes motivées ou réclamant substitution hormonale
- En **prévention de l'atrophie vaginale**
- En **prévention de l'ostéoporose** chez les femmes à risque fracturaire en entrant en ménopause : seul traitement préventif de l'ostéoporose post ménopausique
- Rapport bénéfices /risques du traitement positif et clairement établi : but pallier les conséquences à court et plus long terme de la carence estrogénique

Points négatifs :

- Effets protecteurs du traitement sur le risque cardiovasculaire très discutés : ne doit donc plus être prescrit pour la seule raison de la prévention primaire cardiovasculaire
- ↑ **Des risques de maladies thrombo-emboliques** (surtout 1^{ère} année traitement/évaluation des FDR +++) **et de cancers hormono-dépendants** (seins, endomètre) mais faible au vu des bénéfices attendus
- Contre-indication au tt : maladie thrombo-embolique active, cancer du sein, cancer endomètre, cancer des ovaires, maladie hépatique

OPTIMISATION DU TRAITEMENT

Choix de la voie d'administration dépend des facteurs de risques métaboliques et vasculaires de la femme chez qui l'on va prescrire : **voie digestive ou extradigestive**

Hormonothérapie : estrogènes

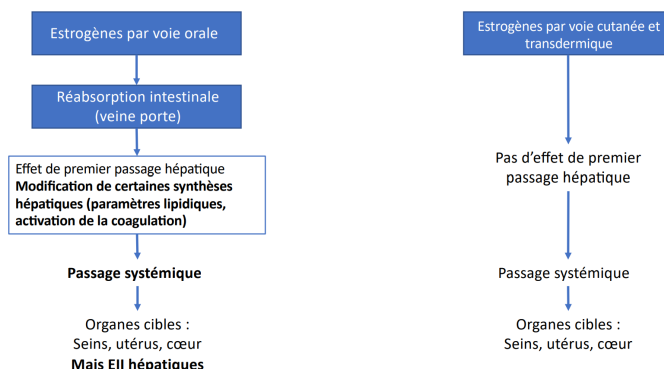
Voie cutanée et transdermique des estrogènes privilégiée

DCI	Voie d'administration	Spécialités
17 bêta estradiol	ORALE	Estreva®, Estrofem®, Oromone®, Physiogine®, Pragnovova®, Provames®
	TRANSDERMIQUE (patch) Application bi-hebdomadaire	Dermestril®, Femsept®, Oesclim®, Thais®, Vivelledot®
	TRANSDERMIQUE (patch) Application hebdomadaire	Dermestrilseptem®, Estrapatch®, Thais sept®
	CUTANÉE (gels/crèmes)	Oestrodose®, Delidose®, Estreva®

Dose efficace sur risque ostéoporotique :
 - 2 mg de bêta estradiol par voie orale
 - 50 µg par voie transdermique
 - 1,5 mg par voie cutanée

Réponse variable selon les femmes traitées
 Doses plus faibles peuvent être efficaces dans la prévention de la perte osseuse

27



Hormonothérapie : estrogènes par voie locale

- Traitements indiqués dans l'atrophie vulvo-vaginale (sécheresse) : traitement de fond qui ne s'utilise donc pas seulement pendant les rapports sexuels

Estriol Crèmes <i>Gydrelle</i> ®, <i>Physiogyne</i> ®, <i>Trophicrème</i> ® Application à l'aide d'un applicateur doseur 1 fois / j ou tous les 2 jours
Estradiol système de diffusion vaginale (anneau) <i>Estring</i> ® Anneau mis en place pour 3 mois
Estradiol ovule <i>Physiogyne</i> ® 1 ovule 2 fois / semaine

30

Hormonothérapie : progestatifs et associations

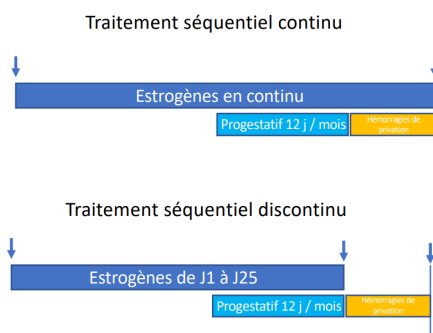
Classe	Voie d'administration	Spécialités
Progestatifs	ORALE	<i>Colprone</i> ®, <i>Duphaston</i> ®, <i>Estima</i> ®, <i>nomégestrol</i> , <i>Lutenyl</i> ®, <i>chlormadinone</i> , <i>Lutéran</i> ®, <i>Ménaelle</i> ®, <i>progestérone</i> , <i>Progestan</i> ®, <i>Utrogestan</i> ®
Estro-progestatifs	ORALE	<i>Activelle</i> ®, <i>Angeliq</i> ®, <i>Climaston</i> ®, <i>Climène</i> ®, <i>Climodiène</i> ®, <i>Divina</i> ®, <i>Duova</i> ®, <i>Kliogest</i> ®, <i>Naemis</i> ®, <i>Novofemme</i> ®, <i>Trisequens</i> ®
	TRANSDERMIQUE Application hebdomadaire	<i>Femseptcombi</i> ®, <i>Femseptvevo</i> ®

Le traitement par estrogène est associé à un progestatif au moins 12 jours par mois pour éviter une stimulation excessive de l'endomètre par les estrogènes seuls
 Cette association n'est pas indiquée chez la femme hystérectomisée
 Préférence donnée à la progestérone et isomère progestérone : meilleur profil de tolérance

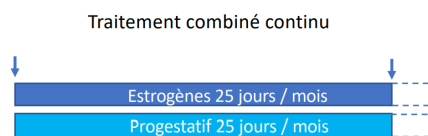
31

Schémas thérapeutiques en pratique

Avec règles



Sans règles



Durée des traitements :

- traitement associe estrogène et progestatif (protège du risque du cancer de l'endomètre) sauf chez femme hystérectomisée
- but du traitement : mimer le cycle
- tant que durent symptômes
- réévaluation annuelle balance bénéfices/risques
- HAS préconise durée courte à posologie minimale efficace

32

Traitements non hormonaux :

- Traitements pour lutter contre la sécheresse vaginale : en complément des traitements hormonaux ou si CI / réticence aux THS : hydratants/lubrifiants vaginaux, lubrifiants seuls

Traitements non hormonaux : phyto-estrogènes

- Phyto-estrogènes : structures chimiques proches de l'estradiol
- 3 familles** : isoflavones (soja) / lignanes / coumestanes
- Affinité aux récepteurs aux estrogènes 100 à 1000 fois **moins** que les autres hormones
- Efficacité variable et controversée** : 1 étude *Cochrane* conclue à l'absence d'efficacité
- Statut Complément alimentaire / pas d'AMM**
- Mais si on regarde l'utilisation culturelle des phyto-estrogènes ...
- Femmes occidentales : apport journalier < 1 mg / jour
- Femmes asiatiques : 50 à 60 fois supérieur !
- Elles présentent peu de symptômes à la ménopause, ont un risque de cancer du sein faible et une densité osseuse au top ...

Traitements non hormonaux : les plantes

- Rhizome de l'actée à grappes noires (*cimicifuga*) : isoflavones
- Trèfle rouge (*trifolium pratense*), fenouil, anis vert, badiane, réglisse
- Cônes de houblon : phyto-estrogènes
- Graines de lin : lignanes
- Sauge officinale et HE de Sauge sclérée pour lutter contre la transpiration excessive
- Ginseng, igname sauvage (*yam*), achillée sauvage, gattilier, kudzu ...

Thériaque : base de recherches phyto "Hedrine" permet de référencer toutes les études sur ces différentes plantes et donne un niveau d'interaction avec d'autres médicaments allopathiques / plantes médicinales

SUIVI DE LA FEMME MÉNOPAUSÉE

- **Examen clinique** 3 à 6 mois après instauration du traitement puis tous les 12 mois : palpation des seins, auscultation générale, examen gynécologique, recherches de signes de sur ou sous dosage, réévaluation de la balance bénéfices/risques risque fracturaire (tous les 2-3 ans en fonction du risque)
- **Mammographie** réalisée tous les 2 ans : dépistage organisé
- **Frottis cervico-vaginal** tous les 3 ans
- **Évaluation du profil lipidique** à l'instauration, pas de suivi si bilan initial normal
- **Mesure de la densité minérale osseuse** : prise en charge en présence de facteurs de risque fracturaire (tous les 2-3 ans en fonction du risque)
- Dosages biologiques (FSH et estradiol) seulement pour confirmer le diagnostic de ménopause, pas de suivi !

Points clés à retenir ...



- Ménopause : diagnostic clinique rétrospectif après 12 mois d'aménorrhée
- Syndrome climatérique constitue les troubles fonctionnels les plus fréquents et gênants
- Ménopause est associée à une augmentation du risque d'ostéoporose et de maladies coronariennes
- Hormonothérapie chez femme entrant en ménopause si troubles climatériques (notion de fenêtre thérapeutique d'intervention)
- Hormonothérapie à dose minimale efficace avec révision annuelle de la pertinence du traitement
- Hormonothérapie : traitement personnalisé suivant l'impact sur la qualité de vie, les facteurs de risques, les facteurs carcinologiques (CI), cardiovasculaires (CI) et osseux
- Bithérapie associant estrogène et progestatif (sauf chez hystérectomisée)
- Préférer estrogènes par voie cutanée
- Hormonothérapie n'a pas la même efficacité que les autres traitements non hormonaux (plantes)